

Novi pristup sintezi bioaktivnih spojeva kinuklidina i imidazola

Spahić, Zlatan

Doctoral thesis / Disertacija

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:299373>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-06**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)





Sveučilište u Zagrebu
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET

Zlatan Spahić

Novi pristup sintezi bioaktivnih spojeva kinuklidina i imidazola

DOKTORSKI RAD

Mentor: prof. dr. sc. Ines Primožič

Zagreb, 2022.



University of Zagreb
FACULTY OF SCIENCE

Zlatan Spahić

**A new approach for the synthesis of bioactive
quinuclidine and imidazole compounds**

DOCTORAL DISSERTATION

Supervisor: Dr. Ines Primožič, Professor

Zagreb, 2022.

Z a h v a l a

Ova je disertacija izrađena u Zavodu za organsku kemiju, pod vodstvom prof. dr. sc. Ines Primožič u sklopu projekata „Aktivnošću i in silico usmjeren dizajn malih bioaktivnih molekula“ (IP-2016-06-3775, voditelj T. Hrenar) te „Projekta razvoja karijera mladih istraživača - izobrazba novih doktora znanosti“ (DOK-01-2018-9357) Hrvatske zaklade za znanost.

Najiskrenije se zahvaljujem svojoj mentorici prof. dr. sc. Ines Primožič na ukazanom povjerenju, korisnim savjetima, pomoći i razumijevanju tijekom izrade ove doktorske disertacije.

Hvala prof. dr. sc. Tomici Hrenaru na kvantno-kemijskim proračunima. dr. sc. Katarini Pičuljan hvala na snimanju dijela NMR spektara, a dr. sc. Almi Ramić na HPLC analizama te snimanju HRMS.

Veliko hvala svim ZOK-ovcima. Kolegama iz labosa Almi i Daniju na ugodnoj radnoj atmosferi i korisnim savjetima. Cimericama iz ureda, Lauri i Barbari, kojima će (ako im je za vjerovati) sada biti „jako teško“. Tu je naravno i asistentska ekipa iz 302, Petre, Mia, Gregor, moja draga prijateljica Danijela, hvala i vama. Naravno ne smijem zaboraviti docente i profesore našeg zavoda, tako da veliko hvala i Ivani Biljan, Vesni Petrović Peroković, Željki Car, Ivanu Kodrinu i Nikoli Cindri. Hvala Andreji i Marini, dvjema najglasnijim osobama na faksu.

Hvala i svim drugim kolegama s ostalih zavoda, uistinu smo skupa tvorili (i još uvijek imamo) jednu od najboljih ekipa nastalih na radnom mjestu. Tako da veliko hvala: Ani, Antunu, Davidu, Dini, Ediju, Juraju, Katarini x 3 ☺, Marku, Mirni, Nei, Sanji i Zoe. Sova, tebe sam izostavio jer ti se posebno moram zahvaliti što si me upoznao s ovim predivnim ljudima.

Moram se jasno zahvaliti i ekipi s IRB-a. Hvala Nini Popov i Tomislavu Piteši skoro pa najdražim plavušama Ruđera. Nini Čorak na najboljim kupanjima u Mrežnici, mojoj NBA ekipici Bubašu i Jovanu (koji je nadam se još uvijek živ iako su Lakersi pretpostavljam deseta momčad zapada).

Hvala ekipici za boardgame-ove (uz već spomenutog Sovića, Kiki, Friga, Goja) na ugodim vikend druženjima uz širok spektar zabavnih društvenih igara. Volim vas iako ne znate igrati Katan. Hvala mom najdražem studentu Robertu na ugodnoj radnoj atmosferi i uvođenju u D&D.

Hvala mojim najstarijim prijateljima iz osnovnoškolskih i srednjoškolskih dana. Dano, Ivane, Marinko, Nikice, Tiho i Zorane, hvala vam na iskrenom prijateljstvu.

Hvala mojoj djevojci Gloriji na podršci, vjeri i ljubavi. Cijeloj obitelji na konstantnoj podršci. Posebno mojoj sestri Dijani, iako nikad nismo bili geografski udaljeniji, nikad nismo bili bliži. No na kraju, posebno hvala mojoj majki na svoj ljubavi i podršci koju mi je pružila tijekom svih ovih godina.

Sadržaj

SAŽETAK.....	VIII
ABSTRACT	IX
§ 1. UVOD.....	1
§ 2. LITERATURNI PREGLED	3
2.1. IMIDAZOLI I BENZIMIDAZOLI	3
2.2. KINUKLIDIN.....	6
2.3. KLASIČNE SINTEZE HETEROCIKLIČKIH OKSIMA	7
2.3.1. <i>Sinteza karbaldehida imidazola i benzimidazola</i>	<i>7</i>
2.3.2. <i>Sinteza oksima imidazola i benzimidazola.....</i>	<i>9</i>
2.3.3. <i>Sinteza O-supstituiranih oksima imidazola i benzimidazola.....</i>	<i>10</i>
2.3.4. <i>Sinteza kvaternih oksima imidazola i benzimidazola.....</i>	<i>12</i>
2.3.5. <i>Sinteza oksima kinuklidin-3-ona</i>	<i>14</i>
2.3.6. <i>Sinteza supstituiranih oksima kinuklidin-3-ona</i>	<i>14</i>
2.3.7. <i>Sinteza kvaternih ketoksima kinuklidin-3-ona.....</i>	<i>15</i>
2.4. ALTERNATIVNI PRISTUPI SINTEZI HETEROCIKLIČKIH OKSIMA.....	18
2.4.1. <i>Mehanokemijska sinteza</i>	<i>18</i>
2.4.2. <i>Mehanokemijska sinteza heterocikličkih oksima</i>	<i>19</i>
2.4.3. <i>Sinteza potpomognuta mikrovalnim zračenjem.....</i>	<i>21</i>
2.4.4. <i>Sinteza heterocikličkih oksima potpomognuta mikrovalnim zračenjem.....</i>	<i>23</i>
2.4.5. <i>Ugijeva višekomponentna reakcija</i>	<i>26</i>
§ 3. EKSPERIMENTALNI DIO	31
3.1. MATERIJALI I METODE.....	31
3.2. PRIPRAVA N-SUPSTITUIRANIH IMIDAZOLA I BENZIMIDAZOLA	32
3.2.1. <i>Opći postupak N-alkiliranja imidazola i benzimidazola.....</i>	<i>32</i>
3.2.2. <i>Postupak N-metiliranja imidazola i benzimidazola</i>	<i>32</i>
3.2.3. <i>Postupak N-benziliranja imidazola.....</i>	<i>33</i>
3.2.4. <i>N-benzilimidazol (1).....</i>	<i>33</i>
3.2.5. <i>N-metilimidazol (2)</i>	<i>33</i>
3.2.6. <i>N-metilbenzimidazol (3).....</i>	<i>34</i>
3.3. PRIPRAVA IMIDAZOLNOG I BENZIMIDAZOLNOG 2-KARBALDEHIDA	34
3.3.1. <i>Opći postupak formiliranja</i>	<i>34</i>
3.3.2. <i>N-metilimidazol-2-karbaldehid (4)</i>	<i>35</i>

3.3.3. <i>N</i> -benzilimidazol-2-karbaldehid (5).....	35
3.3.4. <i>N</i> -metilbenzilimidazol-2-karbaldehid (6).....	35
3.4. PRIPRAVA IMIDAZOLNOG I BENZIMIDAZOLNOG 2-KARBINOLA	36
3.4.1. <i>Opći postupak redukcije</i>	36
3.4.2. <i>Mehanokemijski postupak redukcije</i>	36
3.4.3. 2-hidroksimetil- <i>N</i> -metilimidazol (7).....	36
3.4.4. 2-hidroksimetil- <i>N</i> -metilbenzilimidazol (8)	37
3.5. PRIPRAVA IMIDAZOL-2-ALDOKSIMA I KINUKLIDIN-3-ON KETOKSIMA.....	37
3.5.1. <i>Postupak za pripravu oksima klasičnom sintezom</i>	37
3.5.2. <i>Mehanokemijski postupak za pripravu oksima i etera oksima</i>	38
3.5.3. <i>Postupak priprave oksima i etera oksima uz pomoć mikrovalnog zračenja</i>	38
3.5.4. <i>Postupak priprave kinuklidin-3-ona</i>	38
3.5.5. 3-benzil-2-hidroksiiminometilimidazol (9).....	38
3.5.6. Imidazol-2-karbaldehid-oksim- <i>O</i> -metil-eter (10)	39
3.5.7. Imidazol-2-karbaldehid-oksim- <i>O</i> -benzil-eter (11).....	39
3.5.8. Imidazol-2-karbaldehid-oksim- <i>O</i> -tert-butil-eter(12)	39
3.5.9. Imidazol-2-karbaldehid-oksim- <i>O</i> -fenil-eter (13)	40
3.5.10. 1-benzil-imidazol-2-karbaldehid-oksim- <i>O</i> -metil-eter(14).....	40
3.5.11. 1-benzil-imidazol-2-karbaldehid-oksim- <i>O</i> -benzil-eter (15)	40
3.5.12. 1-benzil-imidazol-2-karbaldehid-oksim- <i>O</i> -tert-butil-eter (16).....	40
3.5.13. 1-metil-imidazol-2-karbaldehid-oksim- <i>O</i> -metil-eter (17)	41
3.5.14. 1-metil-imidazol-2-karbaldehid-oksim- <i>O</i> -benzil-eter (18).....	41
3.5.15. 1-metil-imidazol-2-karbaldehid-oksim- <i>O</i> -tert-butil-eter (19).....	41
3.5.16. 1-metil-imidazol-2-karbaldehid-oksim- <i>O</i> -fenil-eter(20)	42
3.5.17. 3-hidroksiiminokinuklidin (21).....	42
3.5.18. Kinuklidin-3-on-oksim- <i>O</i> -metil-eter (22)	42
3.5.19. Kinuklidin-3-on-oksim- <i>O</i> -benzil-eter (23).....	43
3.5.20. Kinuklidin-3-on-oksim- <i>O</i> -tert-butil-eter (24)	43
3.5.21. Kinuklidin-3-on-oksim- <i>O</i> -fenil-eter (25).....	44
3.6. PRIPRAVA <i>N</i>-KVATERNIH DERIVATA IMIDAZOL-2-ALDOKSIMA I KINULIDIN-2- KETOKSIMA	44
3.6.1. <i>Opći postupak kvaternizacije klasičnom sintezom</i>	44
3.6.2. <i>Opći postupak kvaternizacije mehanokemijskom sintezom</i>	45
3.6.3. <i>Opći postupak kvaternizacije sintezom potpomognutom mikrovalnim zračenjem</i>	45
3.6.4. 3-benzil-2-hidroksiiminometil-1-metilimidazoliev jodid (26)	45
3.6.5. 1,3-dibenzil-2-hidroksiliminometilimidazolijev bromid (27)	45

3.6.6. 3-benzil-2-hidroksiliminometil-1-(<i>m</i> -fluorbenzil)imidazolijev bromid (28)	46
3.6.7. 3-benzil-2-hidroksiliminometil-1-(<i>p</i> -fluorbenzil)imidazolijev bromid (29)	46
3.6.8. 3-benzil-2-hidroksiliminometil-1-(<i>m,p</i> -difluorbenzil)imidazolijev bromid (30)	47
3.6.9. 3-benzil-2-hidroksiliminometil-1-(<i>m</i> -trifluormetilbenzil)imidazolijev bromid (31).....	47
3.6.10. 3-benzil-2-hidroksiliminometil-1-(<i>p</i> -trifluormetilbenzil)imidazolijev bromid (32).....	48
3.6.11. 3-hidroksiimino-1-metilkinuklidinijev jodid (33)	48
3.6.12. 3-hidroksiimino-1-benzilkinuklidinijev bromid (34)	49
3.6.13. 3-hidroksiimino-1-(<i>m</i> -fluorbenzil)kinuklidinijev bromid (35).....	49
3.6.14. 3-hidroksiimino-1-(<i>p</i> -fluorbenzil)kinuklidinijev bromid (36).....	50
3.6.15. 3-hidroksiimino-1-(<i>m,p</i> -difluorbenzil)kinuklidinijev bromid (37).....	50
3.6.16. 3-hidroksiimino-1-(<i>m</i> -trifluormetilbenzil)kinuklidinijev bromid (38).....	51
3.6.17. 3-hidroksiimino-1-(<i>p</i> -trifluorometilbenzil)kinuklidinijev bromid (39).....	51
3.7. PRIPRAVA KARBAMATA OKSIMA.....	52
3.7.1. <i>O</i> -(<i>N,N</i> ,-dimetilkarbamoil)-1-benzilimidazol-2-karbaldehid-oksim (40).....	52
3.7.2. <i>O</i> -(<i>N,N</i> -difenilkarbamoil)-1-benzilimidazol-2-karbaldehid-oksim (41)	52
3.7.3. <i>O</i> -(<i>N</i> -fenilkarbamoil)-1-benzilimidazol-2-karbaldehid-oksim(42)	53
3.8. PRIPRAVA α-ACILAMINO-AMIDA UGIJEVOM VIŠEKOMPONENTNOM REAKCIJOM.....	53
3.8.1. <i>Opći postupak priprave α-acilamino-amida klasičnom sintezom.....</i>	53
3.8.2. <i>Opći postupak priprave α-acilamino-amida mehanokemijskom sintezom.....</i>	54
3.8.3. <i>Opći postupak priprave α-acilamino-amida sintezom potpomognutom mikrovalnim zračenjem.....</i>	54
3.8.4. <i>N</i> -benzil- <i>N</i> -[2-(<i>tert</i> -butilamino)-2-oksoetil]piridin-2-karboksamid (43).....	54
3.8.5. <i>N</i> -benzil- <i>N</i> -[2-(<i>tert</i> -butilamino)-3-okso-2-metilprop-2-il]piridin-2-karboksamid (44).....	55
3.8.6. <i>N</i> -benzil- <i>N</i> -[2-(morfolinoetilamino)-2-oksoetil]piridin-2-karboksamid (45)	55
3.8.7. <i>N</i> -benzil- <i>N</i> -[2-(morfolinoetilamino)-3-okso-2-metilprop-2-il]piridin-2-karboksamid (46)	56
3.8.8. <i>N</i> -benzil- <i>N</i> -[2-(cikloheksilamino)-2-oksoetil]piridin-2-karboksamid (47).....	56
3.8.9. <i>N</i> -benzil- <i>N</i> -[2-(tosilmetilamino)-2-oksoetil]piridin-2-karboksamid (48).....	57
3.8.10. (2 <i>E</i>)- <i>N</i> -benzil- <i>N</i> -[2-(<i>tert</i> -butilamino)-2-oksoetil]-3-(imidazol-4-il)akrilamid (49)	58
3.8.11. (2 <i>E</i>)- <i>N</i> -benzil- <i>N</i> -[2-(morfolinoetilamino)-2-oksoetil]-3-(imidazol-4-il)akrilamid (50).....	58
3.8.12. (2 <i>E</i>)- <i>N</i> -benzil- <i>N</i> -[2-(cikloheksilamino)-2-oksoetil]-3-(imidazol-4-il)akrilamid (51)	59
3.8.13. <i>N</i> -benzil- <i>N</i> -[2-(<i>tert</i> -butilamino)-2-oksoetil]tenoilamid (52)	59
3.8.14. <i>N</i> -benzil- <i>N</i> -[2-(morfolinoetilamino)-2-oksoetil]tenoilamid (53)	60
3.8.15. <i>N</i> -benzil- <i>N</i> -[2-(morfolinoetilamino)-3-okso-2-metilprop-2-il]tenoilamid (54).....	60
3.8.16. <i>N</i> -benzil- <i>N</i> -[2-(cikloheksilamino)-2-oksoetil]tenoilamid (55)	61
3.8.17. <i>N</i> -benzil- <i>N</i> -[2-(<i>tert</i> -butilamino)-2-oksoetil]-2-(indol-3-il)acetamid (56)	61
3.8.18. <i>N</i> -benzil- <i>N</i> -[2-(morfolinoetilamino)-2-oksoetil]-2-(indol-3-il)acetamid (57).....	62

3.8.19.	<i>N</i> -benzil- <i>N</i> -[2-(cikloheksilamino)-2-oksoetil]-2-(indol-3-il)acetamid (58).....	62
3.8.20.	<i>N</i> -benzil- <i>N</i> -[2-(tosilmetilamino)-2-oksoetil]-2-(tetrazol-1-il)acetamid (59).....	63
3.8.21.	<i>N</i> -benzil- <i>N</i> -[2-(<i>tert</i> -butilamino)-2-oksoetil]-6-(3-hidroksiiminometilizantin-1-il)heksanamid (60).....	63
3.8.22.	<i>N</i> -benzil- <i>N</i> -[2-(cikloheksilamino)-2-oksoetil]-6-(3-hidroksiiminometilizantin-1-il)heksanamid (61).....	64
3.8.23.	<i>N</i> -benzil- <i>N</i> -[2-(<i>tert</i> -butilamino)-2-oksoetil]-6-(4-hidroksiiminometilpirazol-1-il)heksanamid (62).....	65
3.8.24.	<i>N</i> -benzil- <i>N</i> -[2-(<i>tert</i> -butilamino)-2-oksoetil]-6-(2-hidroksiiminometilimidazol-1-il)heksanamid (63).....	65
§ 4. REZULTATI I RASPRAVA		67
4.1. SINTEZA 1,2-DISUPSTITUIRANIH IMIDAZOLA I BENZIMIDAZOLA.....		67
4.1.1.	<i>N</i> -alkiliranje imidazola i benzimidazola	67
4.1.2.	Formiliranje derivata <i>N</i> -supstituiranih imidazola i benzimidazola.....	68
4.1.3.	Priprava imidazol- i benzimidazol-2-karbinola.....	71
4.2. SINTEZA ETERA OKSIMA IMIDAZOLA I KINUKLIDINA		73
4.2.1.	Postupak priprave oksima imidazola i kinuklidina klasičnom sintezom.....	73
4.2.2.	Postupak priprave etera oksima imidazola i kinuklidina mehanokemijskom sintezom	74
4.2.3.	Sinteza etera oksima potpomognuta mikrovalnim zračenjem	77
4.2.4.	Priprava <i>N</i> -kvaternih derivata aldoksima imidazola i ketoksima kinuklidin-3-ona	78
4.3. SINTEZA KARBAMOILIRANIH OKSIMA IMIDAZOLA I UGIJEVIH PRODUKATA.....		80
4.3.1.	Priprava <i>O</i> -karbamoil-oksima imidazola	80
4.3.2.	Priprava α -acilamino-amida Ugijevom višekomponentnom reakcijom.....	81
4.4. STEREOKEMIJA <i>O</i>-SUPSTITUIRANIH OKSIMA		92
4.4.1.	Konformacijska analiza stereoizomera.....	96
§ 5. ZAKLJUČAK		100
§ 6. POPIS OZNAKÂ, KRATICÂ I SIMBOLÂ.....		103
§ 7. LITERATURNI IZVORI.....		104
§ 8. ŽIVOTOPIS		X



Sveučilište u Zagrebu
Prirodoslovno-matematički fakultet
Kemijski odsjek

Doktorska disertacija

SAŽETAK

NOVI PRISTUP SINTEZI BIOAKTIVNIH SPOJEVA KINUKLIDINA I IMIDAZOLA

Zlatan Spahić

U okviru ovog rada pripravljena je knjižnica od 63 derivata potencijalno bioaktivnih oksima, etera i karbamata oksima, te α -acilamino-amida koji sadrže imidazolijevu ili kinuklidinijevu jezgru. Dodatno, sintetizirani su i α -acilamino-amidi koji sadrže i druge heterocikličke podjedinice (piridin, indol, tetrazol i tiofen) kako bi se dobila što raznovrsnija knjižnica novih spojeva koji do sada nisu opisani u literaturi. U sintezi spojeva primijenjene su klasične metode sinteze, mehanokemijske i sinteze potpomognutim mikrovalnim zračenjem. Varirani su uvjeti te uspoređene brzine i iskorištenja reakcija, ali i stereokemija nastalih produkata kod etera oksima. Optimirani su uvjeti za stereospecifičnu sintezu četiri etera oksima kinuklidina mehanokemijskom sintezom bez otapala i uz natrijev hidroksid kao bazu (nastaje *anti* izomer). Za određivanje omjera izomera etera oksima te konformera α -acilamino-amida u otopini primijenjena je spektroskopija nuklearne magnetske rezonancije. Mehanizam i stereokemija nastanka etera oksima kinuklidin-3-ona te konformacijski prostor α -acilamino-amida studirani su kvantno-kemijskim proračunima.

(109 stranica, 33 slike, 37 shema, 12 tablica, 126 literaturnih navoda,
jezik izvornika: hrvatski)

Rad je pohranjen u Središnjoj kemijskoj knjižnici, Horvatovac 102a, Zagreb i Nacionalnoj i sveučilišnoj knjižnici, Hrvatske bratske zajednice 4, Zagreb.

Ključne riječi: derivati oksima / klasična sinteza / mehanokemija / sinteze potpomognuta mikrovalnim zračenjem / α -acilamino-amidi / Ugijeva reakcija

Mentorica: prof. dr. sc. Ines Primožič

Rad prihvaćen: 7. prosinca 2022.

Ocjenitelji:

1. doc. dr. sc. Nikola Cindro
 2. dr. sc. Maja Majerić Elenkov, v. zn. sur.
 3. prof. dr. sc. Iva Juranović Cindrić
- Zamjena: dr. sc. Anita Bosak, v. zn. sur.



University of Zagreb
Faculty of Science
Department of Chemistry

Doctoral Thesis

ABSTRACT

A NEW APPROACH FOR THE SYNTHESIS OF BIOACTIVE QUINUCLIDINE AND IMIDAZOLE COMPOUNDS

Zlatan Spahić

In this work, a library of 63 derivatives of potentially bioactive oximes, oxime ethers, oximes carbamates, and α -acylamino-amides containing an imidazolium and/or quinuclidinium nucleus was prepared. In addition, α -acylamino-amides containing other heterocyclic subunits (pyridine, indole, tetrazole and thiophene) were also synthesized in order to obtain the most diverse library of new compounds that have not been described in the literature so far. Classical methods of synthesis in solution, mechanochemical and microwave synthesis were used for the synthesis of compounds. The conditions were varied and the speed and yields of the reactions were compared, as well as the stereochemistry of the products formed in the case of ether oximes. The conditions for the stereospecific synthesis of four quinuclidine oxime ethers were optimized by mechanochemical synthesis without solvent and with sodium hydroxide as a base (*anti* isomer is formed). Nuclear magnetic resonance spectroscopy was used to determine the ratio of ether oxime isomers and α -acylamino-amide conformers in the solution. The mechanism and stereochemistry of quinuclidin-3-one oxime ether formation and the conformational space of α -acylamino-amide were studied by quantum-chemical calculations.

(109 pages, 33 figures, 37 schemes, 12 tables, 126 references, original in Croatian)

Thesis deposited in Central Chemical Library, Horvatovac 102a, Zagreb, Croatia and National and University Library, Hrvatske bratske zajednice 4, Zagreb, Croatia.

Keywords: oxime derivatives / classical synthesis / mechanochemistry / microwave synthesis / α -acylamino-amides / Ugi reaction

Supervisor: Dr. Ines Primožič, Professor

Thesis accepted: December 7, 2022

Reviewers:

1. Dr. Nikola Cindro, Assistant Professor
2. Dr. Maja Majerić Elenkov, Senior Research Associate
3. Dr. Iva Juranović Cindrić, Professor
Dr. Anita Bosak, Senior Research Associate (substitute)

§ 1. UVOD

Zelena kemija važan je koncept u kemiji fokusiran na dizajn procesa za smanjenje ili uklanjanje potencijalno opasnih zagađivača na ljude i okoliš. 1990. je predstavljen koncept zelene kemije koji se temelji na dvanaest općih načela i predstavlja važan korak prema zaštiti okoliša.¹ Ovi principi između ostalog uključuju minimiziranje ili potpuno uklanjanje otapala u kemijskim reakcijama što je poželjno i iz ekonomskih i ekoloških razloga.² Posljednjih se godina stoga povećao interes za razvoj "zelenijih" procesa u organskoj kemiji korištenjem mikrovalnog zračenja, ultrazvuka i mehanokemije.

Imidazol je heterociklički, planarni, aromatski spoj, sastavni je dio esencijalne aminokiseline histidina te histamina i drugih biološki važnih molekula pa su njegovi spojevi sustavno istraživani u medicinskoj kemiji. Imidazol može djelovati kao umjereno jaka organska baza (pK_a 7) te kao slaba kiselina (pK_a 14,5), a karakteristika kationa i aniona je delokalizacija naboja u prstenu.³

Kinuklidin je biciklički spoj koji sadrži dušikov atom u premoštenju i sastavni je dio brojnih prirodnih i sintetskih, biološki aktivnih spojeva,⁴ a primjenu nalazi u organskoj stereoselektivnoj sintezi, kao sastavni dio nekih katalizatora.⁵

Oksimi imidazola i kinuklidina poznati su po širokom spektru bioloških aktivnosti, koriste se u liječenju poremećaja neurološkog sustava, kod infektivnih bolesti te kao protuotrovi kod nekih pesticida koji uzrokuju i danas na tisuće smrtnih slučajeva u zemljama u razvoju. Kao antidoti pri trovanju bojnim otrovima testirani su kvaterni i biskvaterni derivati 3-okso i 3-hidroksikinuklidina te esteri kinuklidin-3-ola.⁶

Oksimi se mogu pripremiti na više načina, a jedan od uobičajenih postupaka klasične organske sinteze je reakcija aldehida/ketona s hidroksilamin-hidrokloridom uz prisutnost baze.⁷ Neki od nedostataka ovog postupka je potreba korištenja veće količine otapala, loše iskorištenje i dugo vrijeme reakcije pa se razvijaju i nove metoda sinteze oksima,⁸ među kojima je i mehanokemijska sinteza i sinteza potpomognuta mikrovalnim zračenjem. U mehanokemijskoj sintezi do reakcije dolazi pod utjecajem mehaničke energije (udarci, trenje, struganje).⁹ Redovito se reakcije odvijaju bez otapala ili uz prisutnost katalitičke količine otapala (LAG, engl. *liquid assisted grinding*). Mehanokemijske reakcije predstavljaju složen proces koji se sastoji od mehaničke deformacije, aktivacije površine prilikom čega dolazi do reakcije.¹⁰

Uporabom mikrovalnog zračenja dolazi do homogenog zagrijavanja reakcijske smjese, te se tako smanjuje potrošnja energije i mogućnost nastajanja nusprodukta uslijed nejednolikog zagrijavanja. Mikrovalna sinteza značajno ubrzava kemijske reakcije, a kao i mehanokemija pruža mogućnost odvijanja reakcija bez uporabe otapala.¹¹ Mehanokemija i sinteza potpomognuta mikrovalnim zračenjem mogu se primijeniti u širokom spektru organskih reakcija. U sintezi oksima kinuklidina i imidazola te spojeva koji u svojoj strukturi sadrže bazične dušikove atome oksime se može sintetizirati i bez prisutnosti baze.¹²

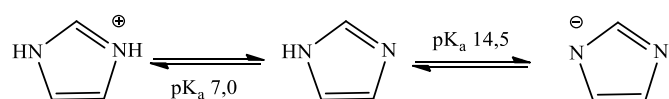
Nedavno je u literaturi opisana nova klasa imidazolijevih oksimskih reaktivatora acetilkolinesteraze inhibirane organofosforinim spojevima s obećavajućim potencijalom u *in vitro* pokusima koji se uspješno vežu i u periferno mjesto enzima.¹³ Iako su u pitanju kompleksne strukture, relativno ih je lako sintetizirati uz uporabu višekomponentne Ugijeve reakcije u kojoj reagiraju četiri lako dostupna gradivna elementa. Ova strategija se pokazala brzom, fleksibilnom i efikasnom za sintezu hibridnih spojeva u kojima je oksim povezan razmaknicom s ostatkom molekule koji potječe od odgovarajuće karboksline kiseline, amina, izocijanida i aldehida/ketona.

Cilj ove disertacije bila je sinteza novih oksima imidazola i kinuklidina, te njihovih odgovarajućih kvaternih derivata. Komercijalno dostupni imidazol i benzimidazol su alkilirani, a dobiveni derivati formilirani preko organolitijevih međuprodukata u odgovarajuće 2-karbaldehide. Iz odgovarajućih karbonilnih spojeva pripremljeni su oksimi, koji su potom kvaternizirani metil-jodidom ili derivatima benzil-bromida. Ugijevom višekomponentnom reakcijom pripremljena je biblioteka od 20 α -acilamino-amida. Spojevi su pripremljeni klasičnom sintezom, no i mehanokemijskom sintezom, te sintezom potpomognutom mikrovalnim zračenjem. Opisana je efikasnost navedenih metoda.

§ 2. LITERATURNI PREGLED

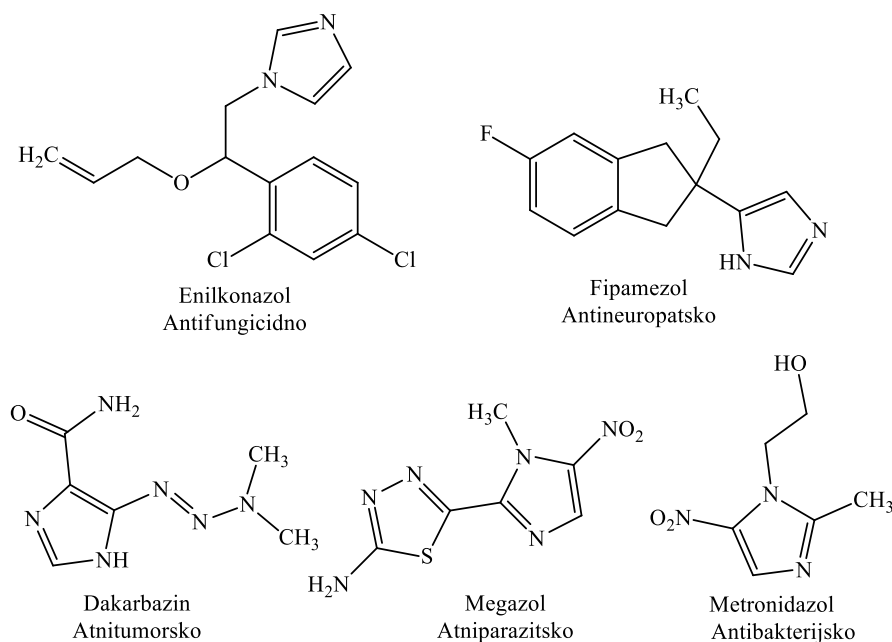
2.1. IMIDAZOLI I BENZIMIDAZOLI

Imidazol je peteročlani, aromatski, heterociklički spoj s dva dušika. Karakteriziraju ga dva dušikova atoma: jedan pirolnog, a drugi piridinskog tipa. Slobodni elektronski par pirolnog dušika sudjeluje u delokalizaciji te uz elektronske parove dviju dvostrukih veza čini aromatski sekstet elektrona. pK_a imidazola iznosi 7, što ga čini jačom bazom od njemu sličnih heterocikala piridina i pirola. Za disocijaciju protona s dušika pirolskog tipa, pK_a iznosi 14,5 te je imidazol jača kiselina nego pirol (slika 1). Zbog simetričnog položaja atoma dušika u prstenu, naboj imidazolijevih iona delokaliziran je što ione čini stabilnima.³



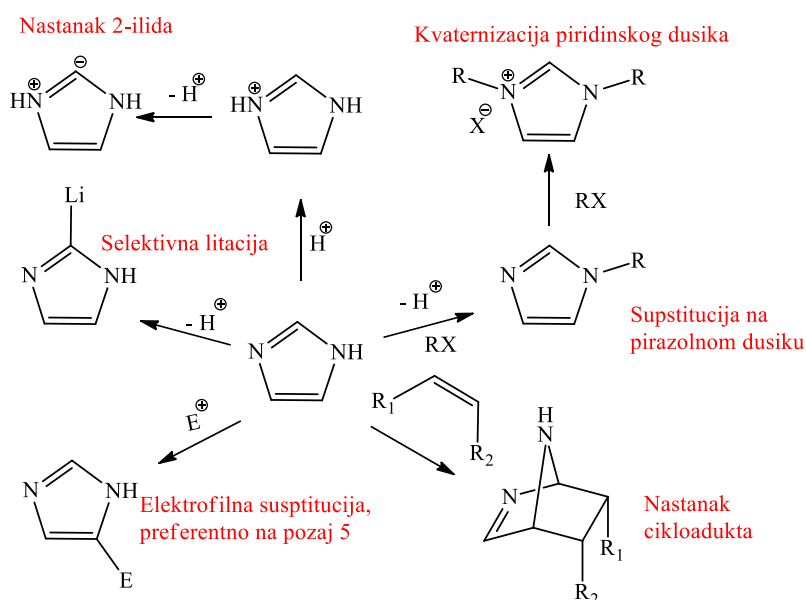
Slika 1. Struktura imidazola i imidazolijevih iona te pK_a vrijednosti.

S obzirom na svoju raznovrsnost, motiv imidazola često se pojavljuje u mnogim prirodnim spojevima. Najpoznatiji primjer je aminokiselina histidina u kojoj se imidazol može biti nukleofil ili baza. Ova jedinstvena strukturna značajka imidazolnog prstena omogućava sintetskim derivatima imidazola različite interakcije s receptorima u biološkim sustavima, te redovito pokazuju širok spektar bioaktivnost.¹⁴ Tako su derivati imidazola pronašli primjenu kao različiti lijekovi: antitumorski¹⁵, antifungalni,^{16,17} antibakterijski,¹⁷ antituberkulozni,¹⁸ protuupalni,¹⁹ antineuropatski,^{20,21} antihipertenzivni, antihistaminski,²² antiparazitski,²³ kao lijekovi protiv pretilosti²⁴, antivirusni,²⁵ te kao mnogi drugi lijekovi (slika 2).²⁶



Slika 2. Lijekovi koji sadrže imidazol i njihovo biološko djelovanje.

Među tipične reakcije imidazola ubrajaju se sljedeće: supstitucija na atomu dušiku pirazononog tipa preko imidazolilnog aniona, regioselektivna 2-litacija, nastanak azolijevih soli elektrofilnom adicijom na piridinskom dušiku, elektrofilna supstitucija u položaju 5, te cikloadicija (slika 3).³

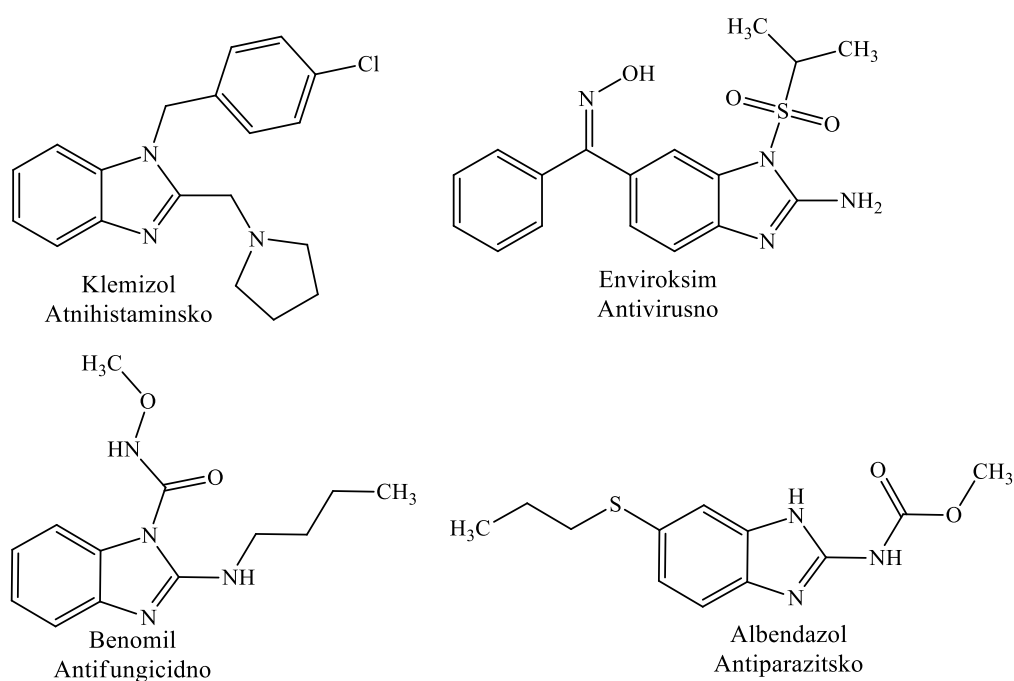


Slika 3. Neke tipične reakcije imidazola.

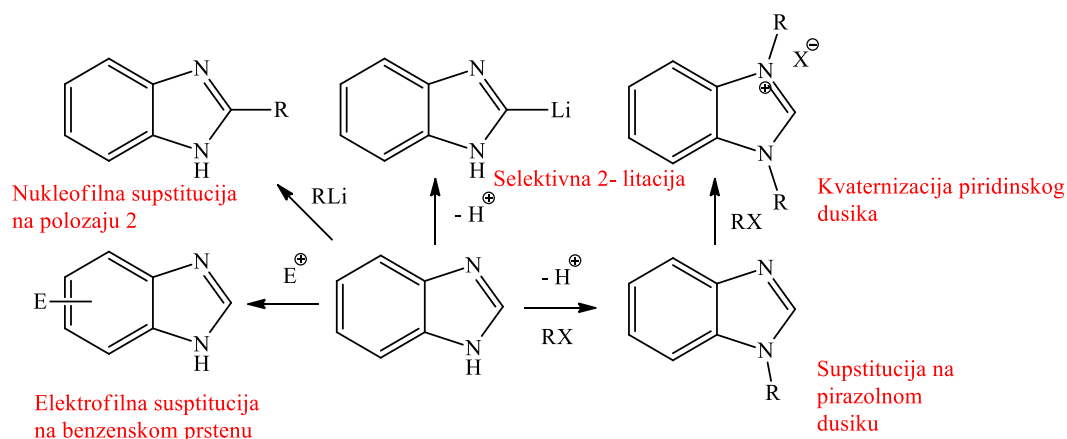
Benzimidazol, kao i ostali benz-azoli, ima benzenski prsten srašten na heterociklički preko stranice *d*, što je jedini mogući način zbog položaja heteroatoma. Benzenski prsten svojim

elektron-odvlačćim svojstvom utječe na kiselobazna svojstva imidazolnog prstena. Kao rezultat, benzimidazol je slabija baza ($pK_{a1} = 5,6$), ali jaća kiselina ($pK_{a2} = 12,8$) u odnosu na imidazol.²⁶ U prirodi se može pronaći u vitaminu B₁₂, dok se u industriji koristi kao baza za mnoge lijekove zbog svojeg širokog spektra bioaktivnosti. U farmaciji derivati benzimidazola koriste se kao baze za: antimikrobne, antivirusne, antitumorske i protuupalne lijekove (slika 4).²⁷

Tipične reakcije benzimidazola analogne su onima imidazola, uz iznimke elektrofilne supstitucije, koja se odvija na položajima 4 i 6 benzenskog prstena, te izostanka reakcija cikloadicije i nastanka 2-ilida azolijevih soli (slika 5)²⁶. Dodatno, benzimidazol podliježe reakcijama nukleofilne supstitucije u položaju 2.²⁸



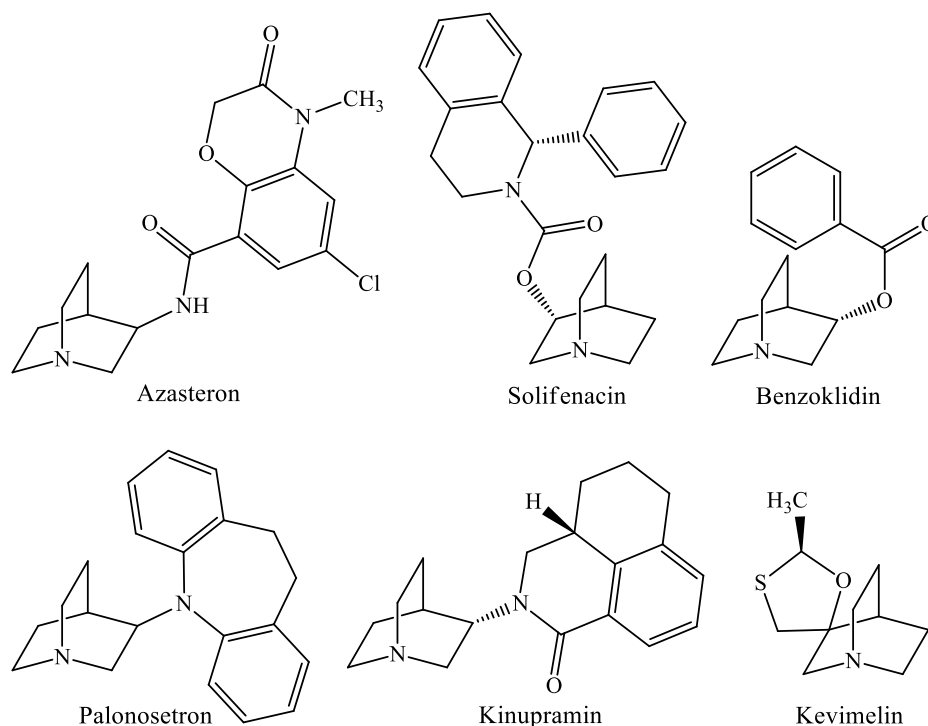
Slika 4. Lijekovi koji sadrže benzimidazol i njihovo biološko djelovanje.



Slika 5. Neke tipične reakcije benzimidazola

2.2. KINUKLIDIN

Kinuklidin (1-azabicyklo[2.2.2]oktan) biciklički je heterociklički amin. S obzirom kako se radi o terciarnom aminu kinuklidin je jaka baza, ($pK_a = 11$). Kinuklidin se nalazi u mnogim prirodnim spojevima, kao što su alkaloidi koji se nalaze u kori stabala kininovca. Derivati kinuklidina pokazali su širok spektar bioaktivnosti. Kinuklidinski strukturni motiv prisutan je i u nekim lijekovima (antiemetici, lijekova protiv prekomjernog mokrenja, antidepresiva, itd., slika 6).^{29, 30}



Slika 6. Neki lijekovi koji sadrže strukturni motiv kinuklidina.

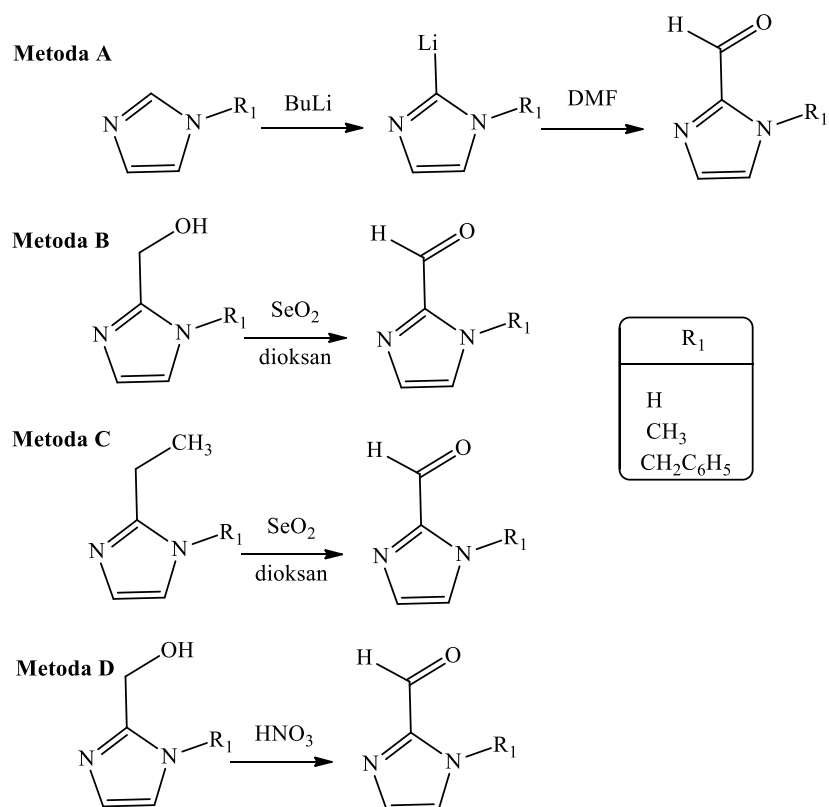
2.3. KLASIČNE SINTEZE HETEROCIKLIČKIH OKSIMA

2.3.1. Sinteze karbaldehida imidazola i benzimidazola

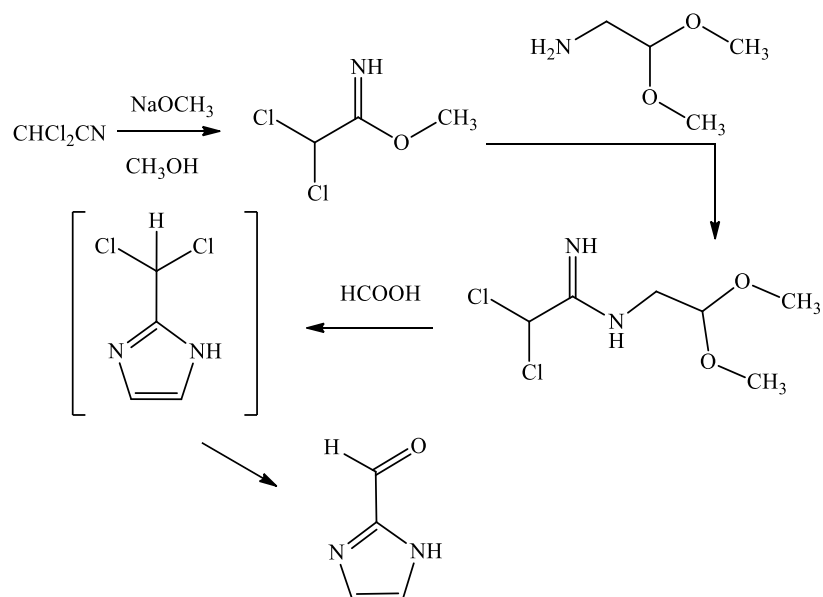
Kako bi se sintetizirali oksimi imidazola potrebno je prvo pripremiti odgovarajuće karbaldehide. Jednu od prvih sinteza karbaldehida iz imidazola proveli su Palle E. Iversen i Henning Lund.³¹ 1966. godine opisali su četiri različite metode za pripremu nesupstituiranih i *N*-supstituiranih tiazol-2- i imidazol-2-karbaldehida: A) adicija dimetilformamida (DMF) na organolitijeve derivate, B) oksidacija primarnih alkohola selenijevim dioksidom, C) oksidacija aktivirane metilne skupine selenijevim dioksidom, D) oksidacija primarnih alkohola dušičnom kiselinom (shema 1.). Metoda A je dala najbolje rezultate.

Karbaldehidi nesupstituiranih imidazola ne mogu se pripremiti reakcijom s *n*-butilitijem (*n*-BuLi) i dimetilformamidom, jer organometalni spoj reagira s kiselim protonom na atomu dušika. Tako je za pripremu *N*-nesupstituiranih imidazola potrebno prvo zamijeniti proton s nekom drugom skupinom, npr. tritil-kloridom.³²

S obzirom da prijašnje metode pripreme imidazol-2-karbaldehida nisu bile primjenjive na većim skalama, Nava i suradnici³³ pripremili su *N*-nesupstituirani imidazol hidrolizom 2-(diklormetil)imidazola koji se može pripremiti Cornforth-Huangovom sintezom (shema 2).

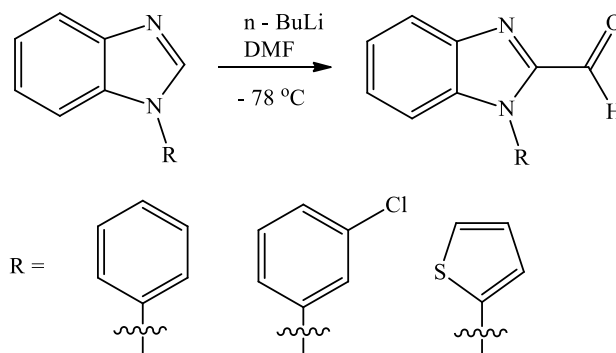


Shema 1. Sinteze nesupstituiranih i *N*-supstituiranih imidazol-2-karbaldehida.



Shema 2. Sinteza *N*-nesupstituiranog imidazola hidrolizom 2-(diklormetil)imidazola³³.

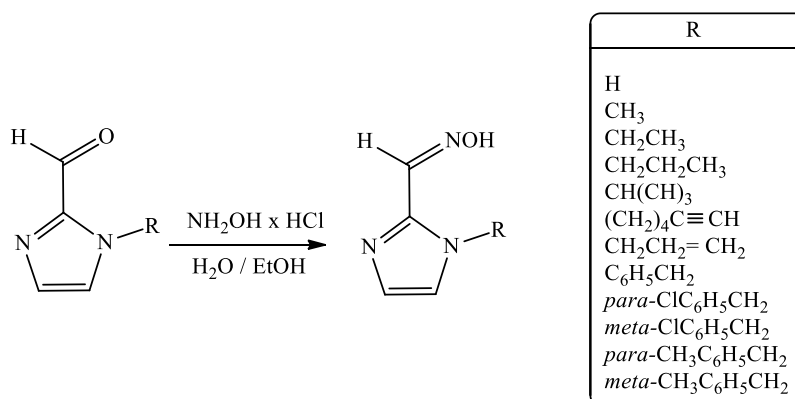
Patanapongpibula i suradnici³¹ pripremili su *N*-supstituirane benzimidazol-2-karbaldehide iz benzimidazola (shema 3).³² Reakcijski uvjeti su bili po uzoru na prijašnju sintezu imidazol-2-karbaldehida.



Shema 3. Sinteza *N*-supstituiranog benzimidazola.³²

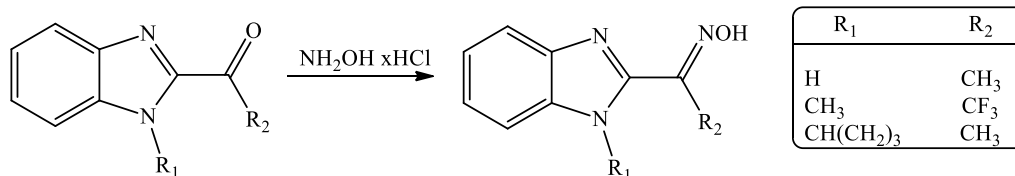
2.3.2. Sinteza oksima imidazola i benzimidazola

Opisane su mnoge sinteze nesupstituiranih imidazol-2-aldoksima. Kao polazni spojevi korišten je imidazol-2-karbaldehid i razni *N*-supstituirani imidazol-2-karbaldehidi. Reakcije su se odvijale s hidroksilamin-hidrokloridom uz prisustvo baze (najčešće Na_2CO_3 ili K_2CO_3). Za otapalo uglavnom su korišteni voda i / ili alkoholi kao metanol i etanol (shema 4).³⁴⁻⁴⁰



Shema 4. Prikaz sinteze imidazol-2-aldoksima.

Analogne reakcije provedene su za dobivanje oksima benzimidazola. Međutim u literaturi ih ima puno manje u usporedbi s imidazolom (shema 5).⁴¹⁻⁴³

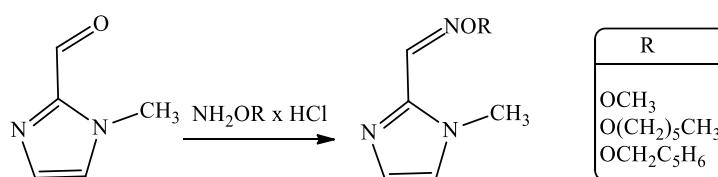


Shema 5. Prikaz sinteze 2-benzimidazol ketoksima.

2.3.3. Sinteza *O*-supstituiranih oksima imidazola i benzimidazola

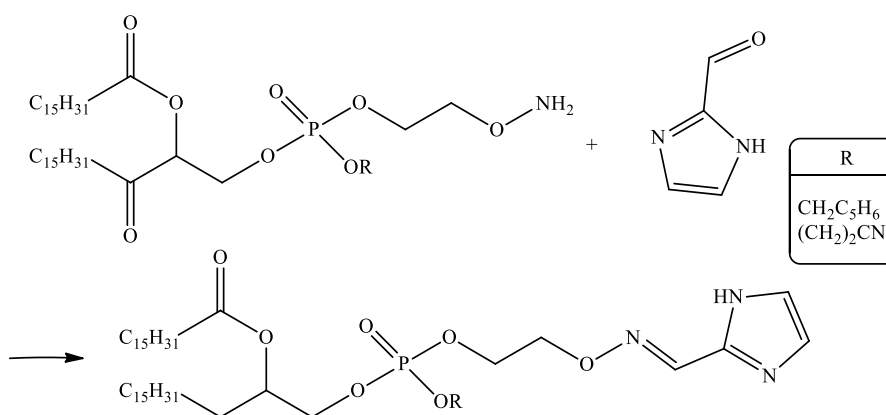
Poznate su dvije metode sinteze *O*-supstituiranih oksima.⁴⁴ Prva metoda se sastoji od dvije reakcije. U prvoj reakciji pripremi se oksim iz karbonilnog spoja i hidroksilamin-hidroklorida uz prisustvo baze, kako bi onda u drugoj reakciji dobiveni oksim reagirao s alkil-ili benzil-halogendom. Druga metoda sastoji se od samo jedne reakcije, aldehid ili keton direktno reagiraju s *O*-supstituiranim hidroksilamin-hidrokloridom, dajući željeni spoj.

Ferri i suradnici⁴⁵ pripremili su supstituirane imidazol-2-aldoksime iz *N*-metil-imidazol-2-karbaldehida i odgovarajućih amina (shema 6).



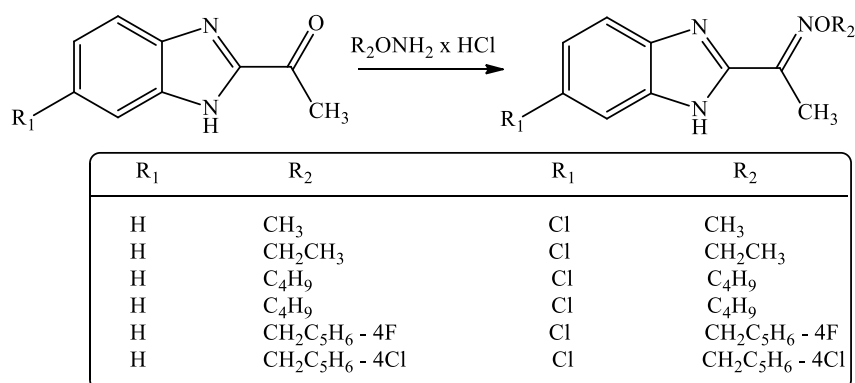
Shema 6. Prikaz sinteze supstituiranih imidazol-2-aldoksima.

Furuta i suradnici⁴⁶ dali su uvid u novu primjenu oksima sintezom funkcionaliziranih fosfolipida. Prvo su pripremljeni fosfolipidni derivati s oksiamino skupinom koji u reakciji s imidazol-2-karbaldehidom daju željenije oksime (shema 7).



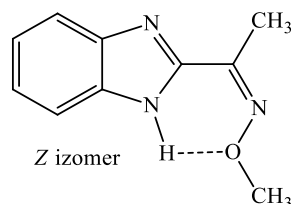
Shema 7. Primjena oksima imidazola u modifikaciji fosfolipida.

Jiang i suradnici⁴⁴ pripremili su seriju derivata 2-acetil-6-(ne)supstituiranih-1H-benzimidazol *O*-supstituiranih oksima. Za njihovu pripremu prvo su pripremili 2-acetil-1H-benzimidazol oksim koji je zatim reagirao s odgovarajućim halogenalkanom ili benzil-halogenidom. Međutim, došlo je do supstitucije na N1 atomu te su dobiveni 1-supstituirani-2-acetil-1H-benzimidazol *O*-supstituirani oksimi. Iz tog razloga za dobivanje željenih spojeva primijenjena je reakcija 2-acetil-1H-benzimidazola s alkoksi- ili benzoksiaminima (shema 8).



Shema 8. Priprema *O*-supstituiranih oksima benzimidazola.

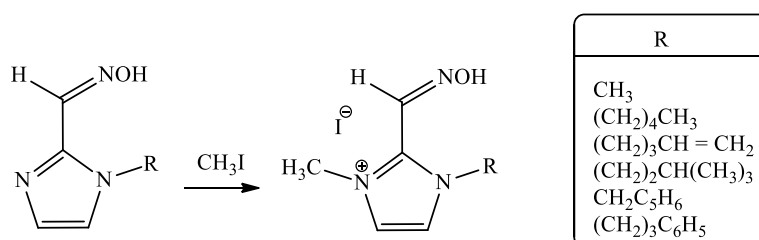
Zbog nastanka dvostruke veze C=N razlikujemo dva stereoizomera (*E*) i (*Z*). U (*Z*) izomeru N-H veza može ostvariti intermolekularnu vodikovu vezu s kisikom oksim-eterske podjedinice stvarajući šesteročlani prsten (slika 7). Kao rezultat, N-H proton u (*Z*) izomeru ima veći kemijski pomak u ¹H NMR spektru (oko 10,90 ppm), za razliku od (*E*) izomera (oko 9,80 ppm). Vodikova veza (*Z*) izomera također utječe i na povećanje planarnosti strukture, što povećava i kemijske pomake metilne i metilenske skupine u odnosu na (*E*) izomer. Međutim, steričke smetnje (*E*) izomera su manje negoli kod (*Z*) izomera, što ga čini stabilnijim. Tako se (*E*) izomer pokazao kao glavni produkt u svim sintezama prikazanim na shemi 8.⁴⁴



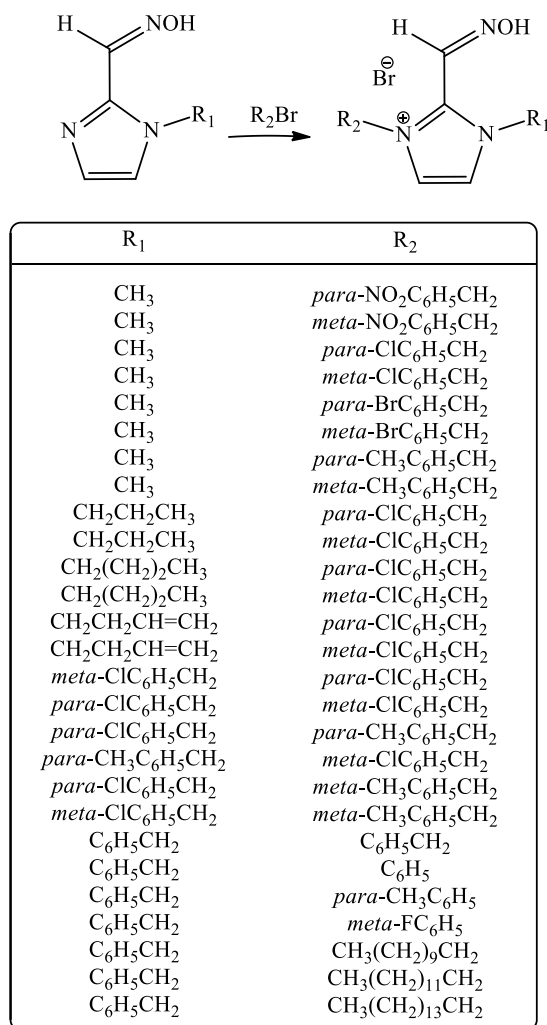
Slika 7. Prikaz geometrije izomera ketoksima benzimidazola s intramolekulskom vodikovom vezom.

2.3.4. Sinteza kvaternih oksima imidazola i benzimidazola

Kako bi se povećala nukleofilnost oksima i njihova topljivost u vodi, oksimi se često podvrgnu reakcijama kvaternizacije atoma dušika na položaju 3 prstena. Najjednostavniji način kvaternizacije 2-aldoksima imidazola je reakcijom s metil-jodidom (shema 9).³⁸ Međutim, osim metil-jodida koriste se i drugi kvaternizirajući reagensi, koji uz povećanje nukleofilnosti i topljivosti mogu utjecati i na druga svojstva dobivenoga kvaternog 2-aldoksima imidazola.^{47,48} Među češće korištene kvaternizirajuće reagense spadaju i bromidi dugih alkilnih lanaca. Zapaženo je kako derivati s dužim lancima ($n = 12, 14$) imaju bolju antimikrobnu aktivnost od derivata s kraćim lancima (shema 10).⁴⁹⁻⁵¹

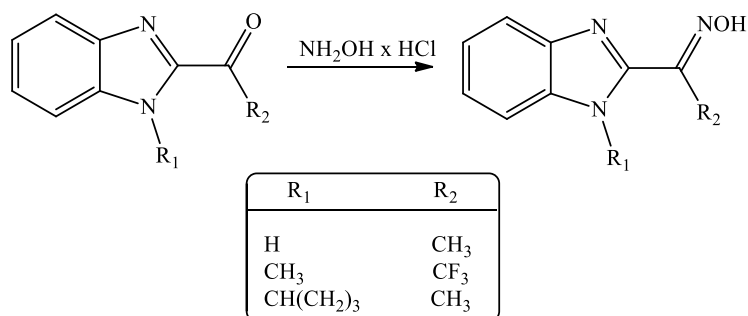


Shema 9. Kvaternizacija 2-aldoksima imidazola metil-jodidom.



Shema 10. Kvaternizacija 2-aldoksima imidazola benzil-bromidima.

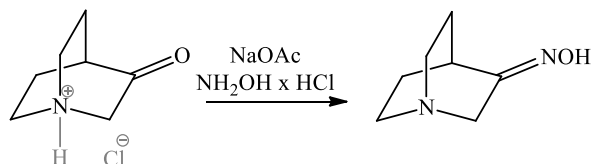
Literaturno je poznato daleko manji broj reakcija kvaternizacija oksima benzimidazola negoli imidazola. Bedford i suradnici³⁹ pripremili su seriju kvaternih oksima imidazola i benzimidazola (shema 11). Primjetili su nižu pK_a vrijednost benzimidazolnih derivata u usporedbi s analognim derivatima imidazola.



Shema 11. Prikaz kvaternizacije oksima benzimidazola.

2.3.5. *Sinteza oksima kinuklidin-3-ona*

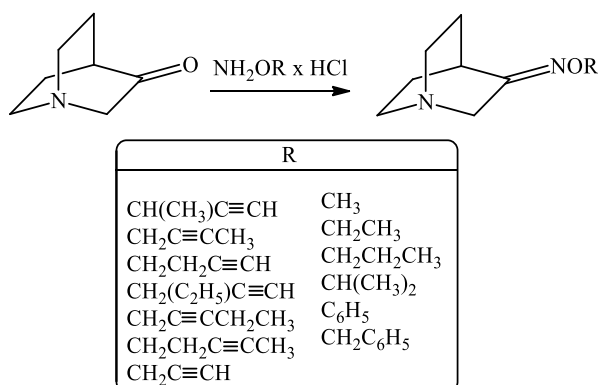
Ketoksimi kinuklidin-3-ona mogu se jednostavno pripremiti iz komercijalno dostupnog kinuklidin-3-ona-hidroklorida uz prisustvo baze i hidroksilamin-hidroklorida.⁵² Također je moguće prvo pripremiti i izolirati kinuklidin-3-on, te iz njega sintetizirati oksim (shema 12).⁵³



Shema 12. Prikaz sinteze kinuklidin-3-on-ketoksima iz kinuklidin-3-ona i kinuklidin-3-on-hidroklorida.

2.3.6. *Sinteza supstituiranih oksima kinuklidin-3-ona*

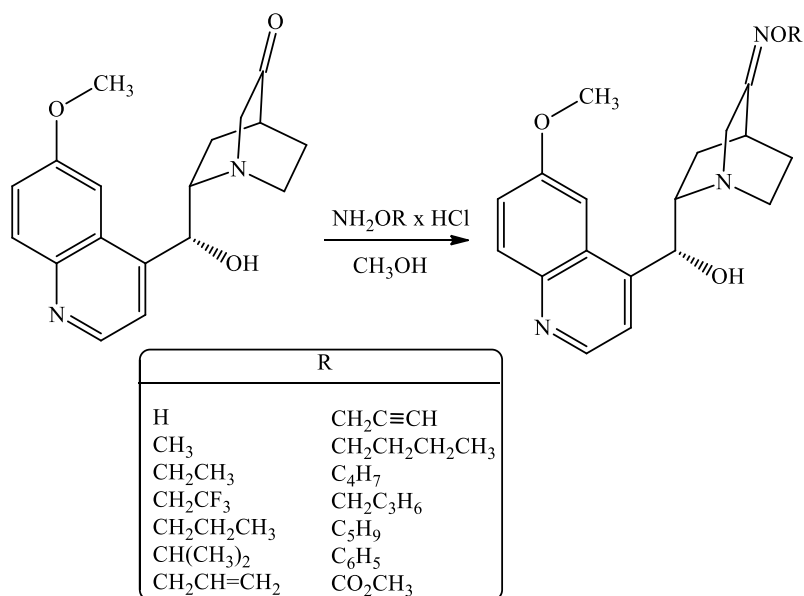
O-supstituirani oksimi kinuklidina pokazali su se potencijalno korisnim muskarinskim farmakoforima koji se mogu koristiti za razvoj agonista muskarinskih receptora (shema 13).^{54,55}



Shema 13. Prikaz sinteze *O*-supstituiranih kinuklidin-3-on ketoksima.

Kinuklidinski motiv se pronalazi i u alkaloidima kininovca, koji su zbog svoje bioaktivnosti pronašli širok spektar primjene.⁵⁶ Još i prije izolacije aktivne tvari, kora stabala kininovca koristila se za liječenje malarije. Uz antimalarijska svojstva, njihova biološka aktivnost uključuje i primjenu kao antiaritmiци i relaksanti mišića.⁵⁷ Široku primjenu imaju i u organskoj sintezi. Koriste se kao agensi za razdvajanje kiralnih spojeva prilikom kiralne rezolucije, te kao katalizator prijenosa kroz faze. Zbog njihovog gorkog okusa neki su pronašli primjenu i u prehrambenoj industriji.⁵⁸

Zbog ovako širokog spektra djelovanja, razvila se i potreba za modifikacijom njihovih struktura. Wang i suradnici⁵⁹ pripremili su u tri reakcijska koraka keton iz kinina, transformirajući vinilnu skupinu u karbonilnu.⁶⁰ Reakcijom s odgovarajućim alkoksi i fenoksi aminima pripremljena je serija supstituiranih oksima (shema 14). Derivati *n*-propila, *i*-propila, ciklopropilmetila i ciklopentila dali su samo jedan stereoisomer, dok su ostali derivati dobiveni kao smjese dvaju stereoisomera (2:1).⁶¹

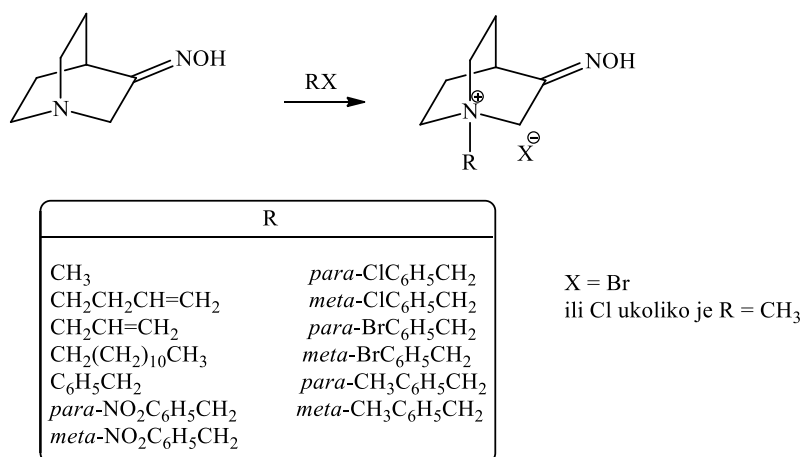


Shema 14. Prikaz sinteze *O*-supstituiranih ketoksima alkaloida kininovca.

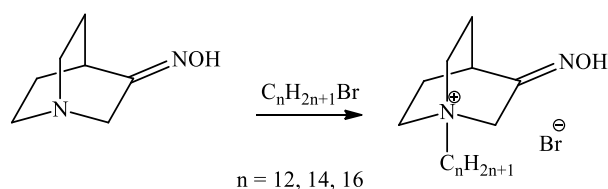
2.3.7. Sinteza kvaternih ketoksima kinuklidin-3-ona

Iz prijašnji istraživanja poznato je kako su kinuklidinijevi derivati reverzibilni inhibitori AChE,^{29,62} smanjuju sintezu novog acetilkolina,⁶³ te smanjuju prekomjernu stimulaciju kolineričnog sustava.⁶ Zapaženo je njihovo pozitivno djelovanje kod miševa otrovanih somanom. S obzirom na spomenuta djelovanja kinuklidinijevih derivata i svojstva oksima kao reaktivatora AChE, Kovarik i suradnici pripremili su 13 kvaternih ketoksima kinuklidin-3-ona (shema 15).⁶

Motivirani raznolikom biološkom i farmaceutskim djelovanjem spojeva kinuklidina i oksima, Skočibušić i suradnici⁶⁴ sintetizirali su novu klasu surfaktanata, 3-hidroksiiminokinuklidinijeve bromide s dugačkim alkilnim lancima (shema 16).

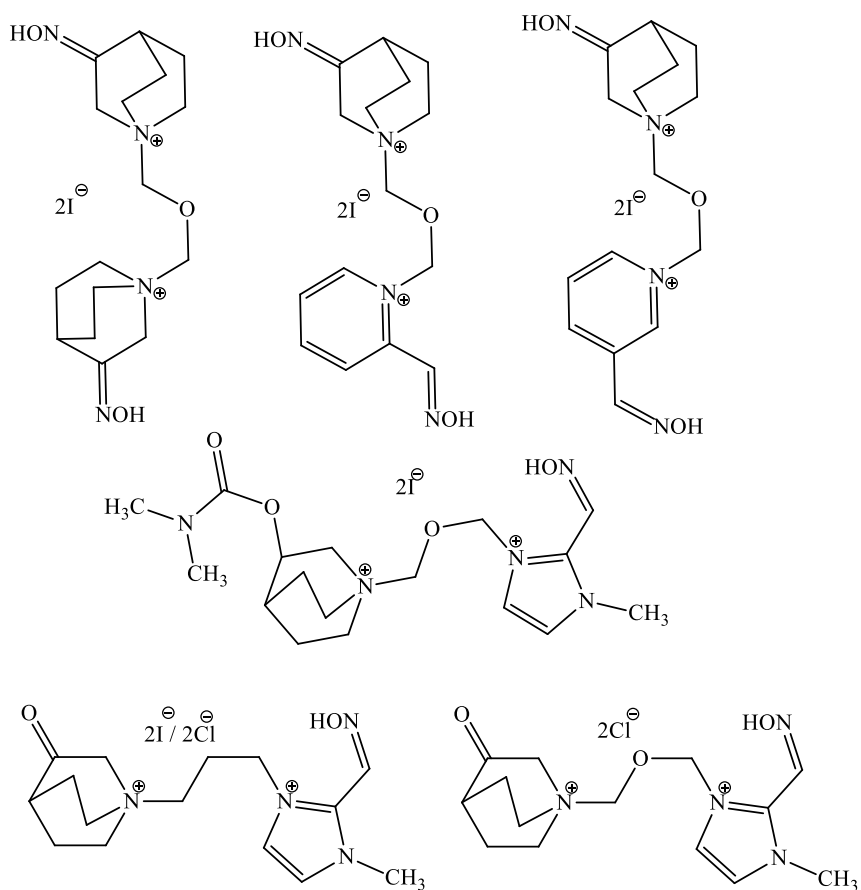


Shema 15. Prikaz kvaternizacije ketoksima kinuklidin-3-ona.



Shema 16. Prikaz sinteze surfaktanata 3-hidroksiiminokinuklidinijevih bromida.

Opisani su kinuklidinijevi derivati kvaternizirani s drugim heterocikličkim spojevima, preko eterske poveznice. Opisani su biskvaterni kinuklidinski derivati koji još sadrže i priridinsku, imidazolsku, te drugu kinuklidinsku jedinicu (slika 8).⁶⁵

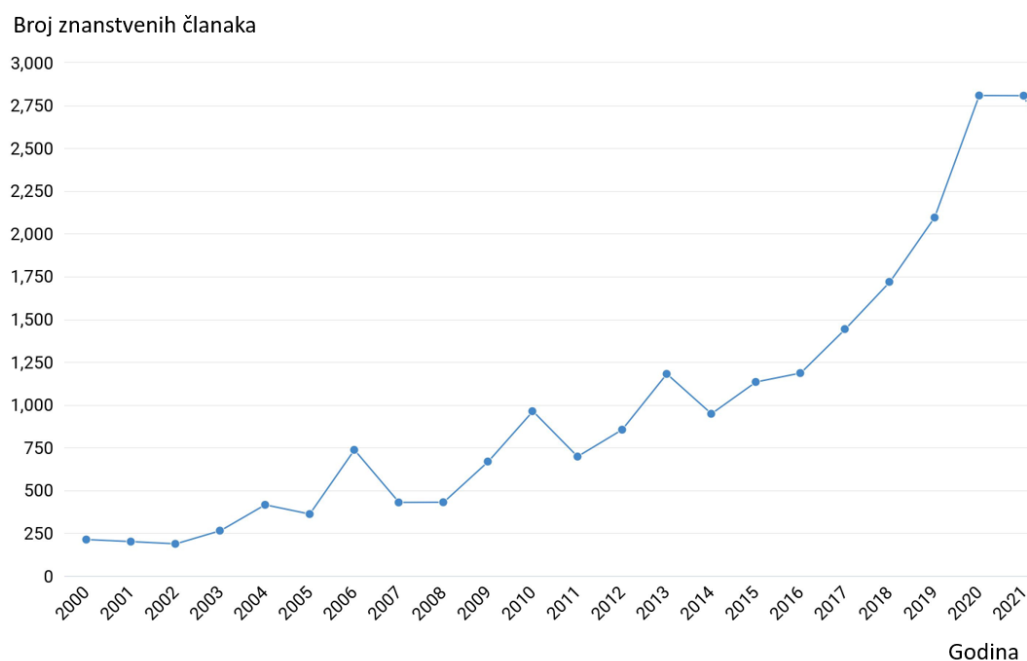


Slika 8. Prikaz biskvaternih kinuklidinskih derivata.

2.4. ALTERNATIVNI PRISTUPI SINTEZI HETEROCIKLIČKIH OKSIMA

2.4.1. Mehanokemijska sinteza

Mehanokemija, odnosno reakcije uz pomoć mljevenja ili trenja, je metoda koja je do danas postala široko primjenjiva alternativa klasičnim sintetskim postupcima. Jedna od prvih mehanokemijskih reakcija je dobivanje žive mljevenjem rumenice (minerala sastavljenog od živinog sulfida), a datira još iz 4. stoljeća prije Krista.⁶⁶ Usprkos tome, kada god su reaktanti bili topljive vrste primjenjivali su se klasični postupci sinteze u otapalu. Time se mehanokemija ograničavala na netopljive materijale, te se zbog toga koristila puno rjeđe negoli sinteza u otopini. Krajem prošlog stoljeća uočeno je kako mehanokemijska sinteza kokristala omogućuje dobivanje produkata koje nije moguće dobiti klasičnom sintezom u otopini. Tako je u zadnjih 20 godina broj znanstvenih radova vezanih uz mehanokemiju porastao i do 10 puta (slika 9).^{10,67,68}



Slika 9. Prikaz broja radova kroz godine koji sadrže mehanokemiju kao ključnu riječ.

Dobivanje spojeva⁶⁹ i materijala⁷⁰ koje nije moguće dobiti klasičnim sintetskim postupcima pridodalo je značaju mehanokemije. Međutim, glavni razlog za rast popularnosti mehanokemije bila je potreba modernoga društva za pronalaskom ekološki prihvatljivijih, sigurnijih i učinkovitijih reakcija.^{71,72}

Povezanost mehanokemije i zelene kemije temelji se prvenstveno na provođenju kemijskih reakcija bez uporabe velike količine po okoliš štetnih i opasnih organskih otapala. U mehanokemijskim reakcijama mogu se koristiti minimalne količine otapala (molarna količina otapala približno jednaka onoj reaktanata), koje mogu ubrzati ili čak omogućiti reakciju između reaktanata, takva metoda naziva se mljevenje potpomognuto tekućinom (LAG).⁷³ Prednost mehanokemijske pred sintezom u otopini uključuje i poboljšanje ili promjenu reakcijske selektivnosti, kao i potencijalno kraća reakcijska vremena.⁷⁴ Efikasnost prijenosa energije također često ide u korist mehanokemije. Dok se prilikom sinteze u otopini energija prenosi na molekule otapala, u mehanokemiji većina energije se prenosi izravno na molekule reaktanata.⁷⁵ Izvedba mehanokemijske sinteze može biti jednostavnim korištenjem tarionika i tučka, ili uključivati složenije instrumente za mljevenje (slika 10). Jednostavni kuglični mlinovi imaju manji kapacitet reaktanata (oko 2 grama), te ne mogu kontrolirati temperaturu reakcije. Dok suvremene industrijske preše mogu po reakciji sadržavati i preko jedne tone reaktanata, te precizno kontrolirati temperaturu reakcije.^{76,77}

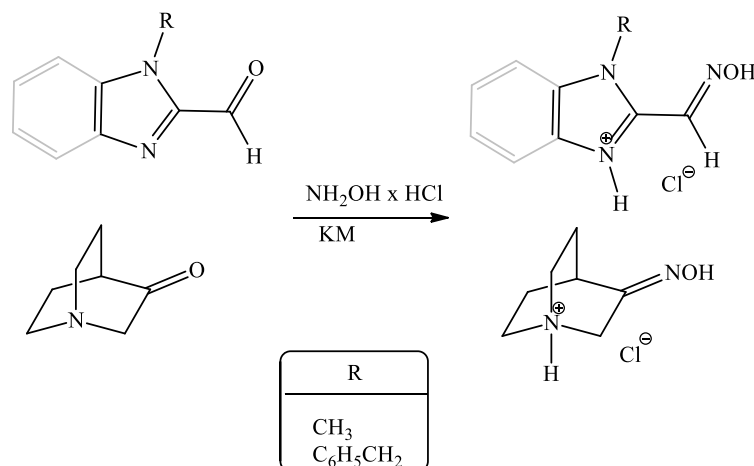


Slika 10. Pribor i uređaji korišteni za mehanokemijsku sintezu: a) tarionik i tučak, b) planetarni mlin, c) kuglični mlin, d) preša u obliku vijka.

2.4.2. *Mehanokemijska sinteza heterocikličkih oksima*

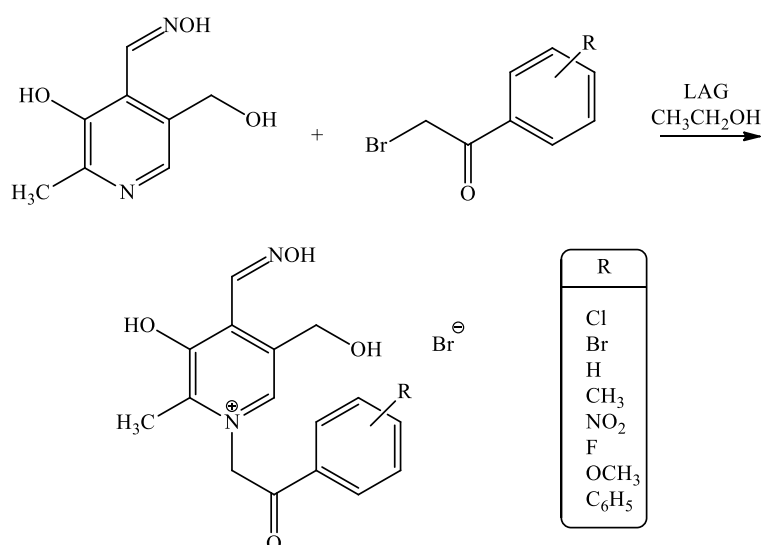
Primožič i suradnici¹² pripremili su nesupstituirane oksime imidazola, benzimidazola i kinuklidina mehanokemijskom sintezom u kugličnom mlinu (KM). Iz *N*-metil i *N*-benzil supstituiranih aldehida imidazola i benzimidazola, te kinuklidin-3-ona, pripremljeni su odgovarajući oksimi (shema 17). Za njihovu pripremu korištene su tri metode: A) bez uporabe otapala, B) s minimalnom količinom metanola i C) s minimalnom količinom metanola uz

ekvimolarnu količinu NaOH. Sve reakcije uspješno su provedene s izuzetkom sinteze *N*-benzilbenzimidazol-2-aldoksima. Zapaženo je kako uporaba minimalne količine metanola znatno ubrzava provedene kemijske reakcije.



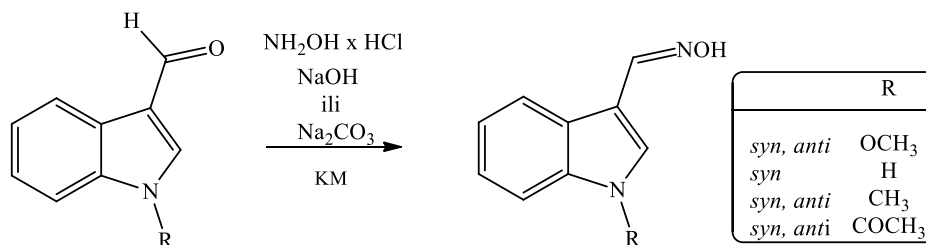
Shema 17. Mehanokemijska sinteza oksima imidazola, benzimidazola i kinuklidin-3-ona.

Bušić i suradnici⁷⁸ proveli su mehanokemijske reakcije kvaternizacije piridoksal-oksima s različitim kvaternizirajućim reagensima (shema 18). Priredili su devet različitih oksima, te su usporedili reakcije klasične sinteze u otopini i mehanokemijske sinteze. Zabilježena su nešto bolja iskorištenja u mehanokemijskih reakcija u odnosu na sintezu u otopini (2 – 25 %), međutim reakcijska vremena su znatno poboljšana, s nekoliko tjedana na svega desetak minuta. Iako su mehanokemijske reakcije provedene bez otapala, ili s minimalnom količinom, obrade ovih reakcija ipak su uključivale veće količine organskih otapala čime se umanjuje njihova vrijednost kao ekološki prihvatljivih reakcija.⁷⁹



Shema 18. Mehanokemijska kvaternizacija piridoksal-oksima.

Balaž i suradnici⁸⁰ proveli su mehanokemijsku sintezu dobivanja *N*-supstituiranih derivata oksima indola. Optimizacijom uvjeta postignuta su visoka iskorištenja unutar 20 minuta mljevenja. Zapaženo je kako su *N*-supstituirani aldehidi indola, za razliku od nesupstituiranog daju dva produkta - *syn* i *anti* oksime (shema 19).

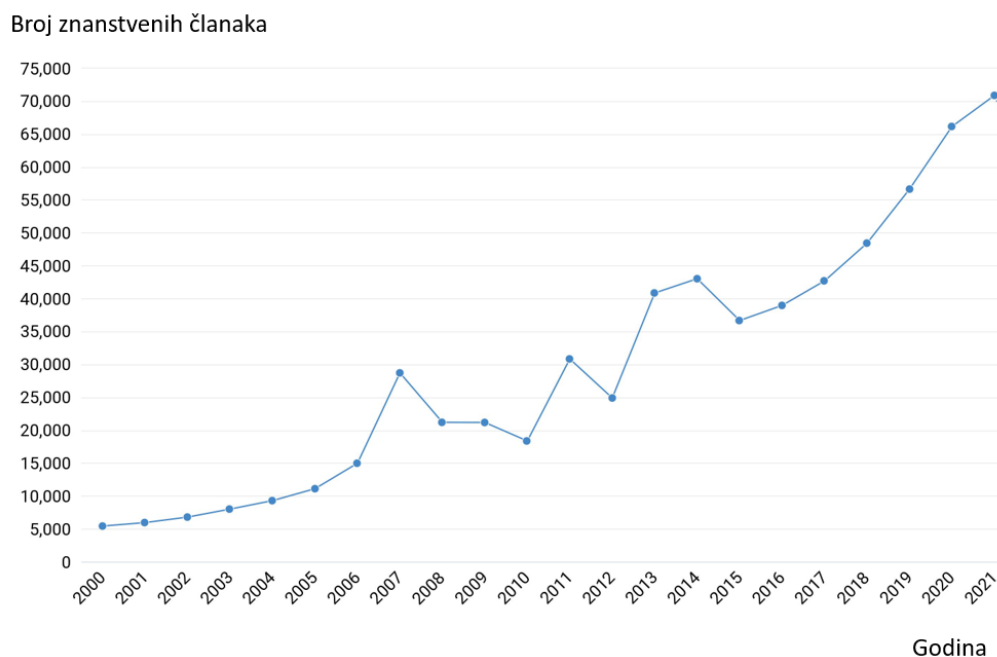


Shema 19. Mehanokemijska sinteza oksima indola. Nastaju *syn* i *anti* produkti.

2.4.3. Sinteza potpomognuta mikrovalnim zračenjem

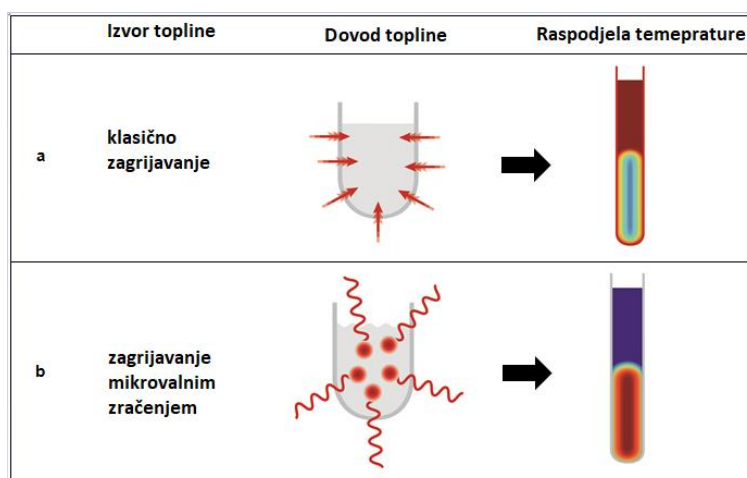
Iako su se mikrovalne pećnice pojavile još 40-tih godina prošlog stoljeća, prva organska sinteza potpomognuta mikrovalnim zračenjem provedena je tek 1986. godine.⁸¹ Prvi eksperimenti su se obično provodili u zatvorenom teflonskom ili staklenom posuđu u kućnoj mikrovalnoj pećnici bez mogućnosti kontroliranja temperature ili tlaka. Stoga su se relativno često događale eksplozije, ili zapaljenja reakcijskih smjesa uzrokovana nekontroliranim zagrijavanjem reakcijskih smjesa. U 90-tim godinama prošlog stoljeća nekoliko skupina započelo je istraživati sintezu potpomognutu mikrovalnim zračenjem bez uporabe otapala. Ovakvom metodom ne samo da su smanjili opasnost od eksplozija nego je učinili i ekološki prihvatljivom.^{82,83} Međutim, kućne mikrovalne pećnice i nepouzdana instrumentacija za mjerenje temperature nisu omogućili dobivanje reproducibilnih rezultata što je ograničilo razvoj metode.⁸⁴

Početkom 21. stoljeća dolazi do razvoja mikrovalnih reaktora koji pružaju pouzdanu kontrolu temperature i tlaka, omogućuju provođenje više eksperimenata u isto vrijeme i rad na većim skalama. Kao rezultat toga dolazi do značajnog rasta popularnosti uporabe mikrovalnog zračenja u organskoj sintezi (slika 11).



Slika 11. Prikaz broja objavljenih radova kroz godine koji sadrže mikrovalnu sintezu kao ključnu riječ.

Zagrijavanje reakcija izvođenim klasičnim postupcima provodi se korištenjem vanjskog izvora topline kao što su uljne kupelji ili grijaće kape. Kod takvog načina zagrijavanja toplinska energija prenosi se s izvora topline na stijenke reakcijske posude, a tek onda na reakcijsku smjesu. Kao rezultat toga, temperatura je na rubovima posude viša negoli u njenoj sredini.⁸⁵ Takvo nehomogeno zagrijavanje može se negativno odraziti na iskorištenja reakcija. Također je uobičajeno da temperatura uljne kupelji bude 10 – 15 °C viša u odnosu na potrebnu temperaturu reakcijske smjese. Na taj način troši se više energije nego je potrebno (slika 12).^{86,87}

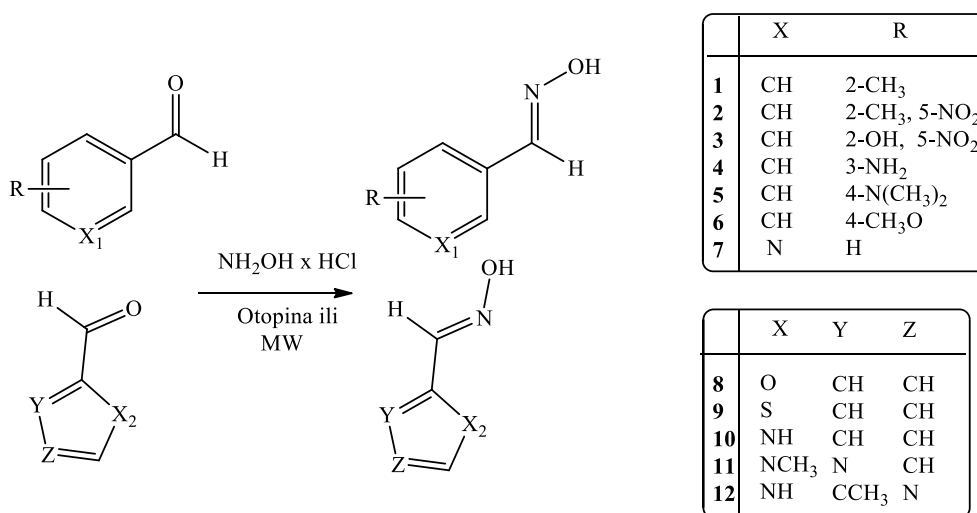


Slika 12. Usporedba klasičnog zagrijavanja i zagrijavanja mikrovalnim zračenjem.

S druge strane, mikrovalno zračenje pruža veoma učinkovito zagrijavanje reakcijske smjese direktnom interakcijom s molekulama otapala, reagensa ili katalizatora prisutnih u smjesi. Reakcijska smjesa apsorbira mikrovalno zračenje kroz stjenke posude, što rezultira povišenjem temperature.¹¹ Ovakav homogeni način zagrijavanja može poboljšati iskorištenja kemijskih reakcija. No, vjerojatno najveća prednost sinteze potpomognute mikrovalnim zračenjem u odnosu na klasičnu sintezu je značajno ubrzanje kemijske reakcije. Reakcije koje traju satima ili danima pod klasičnim uvjetima budu gotove kroz nekoliko minuta u mikrovalnom reaktoru, štedeći vrijeme i energiju.^{88,89}

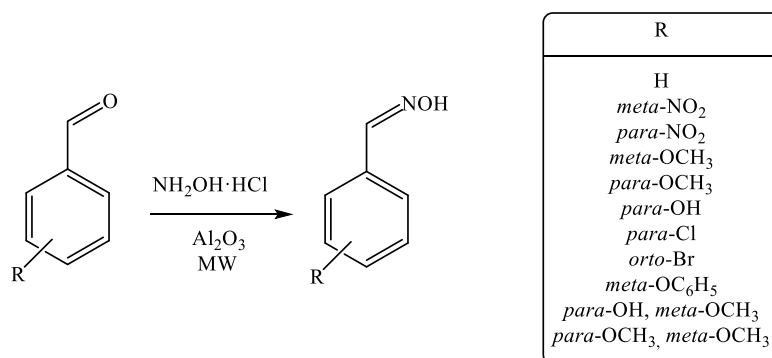
2.4.4. Sinteza heterocikličkih oksima potpomognuta mikrovalnim zračenjem

Riberio i suradnici⁴⁰ pripremili su 12 neutralnih oksima, potencijalnih reaktivatora paraoksan inhibirane AChE. U tu svrhu korištene su dvije metode: klasična organska sinteza pri sobnoj temperaturi i sinteza potpomognuta mikrovalnim zračenjem. Reakcije bez uporabe mikrovalnog zračenja trajale su 24 sata, dok su reakcije u mikrovalnom reaktoru bile gotove za svega 15 minuta. Iskorištenja svih reakcija bila su iznad 70 % s nešto boljim iskorištenjima reakcija potpomognutih mikrovalnim zračenjem (MW). Svi produkti bili su *syn* konfiguracije (shema 20).



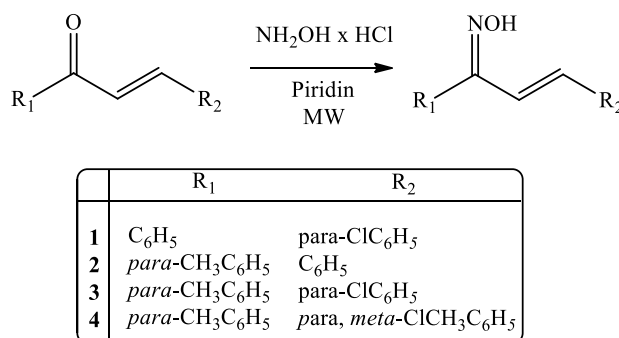
Shema 20. Priprava oksima bez i uz MW zračenje.

Kad i suradnici⁹⁰ opisali su sintezu oksima potpomognutu mikrovalnim zračenjem odgovarajućih karbonilnih spojeva, hidroksilamin-hidroklorid i vlažnog aloksa (shema 21).



Shema 21. Sinteza oksima potpomognuta mikrovalnim zračenjem na vlažnom aloksu.

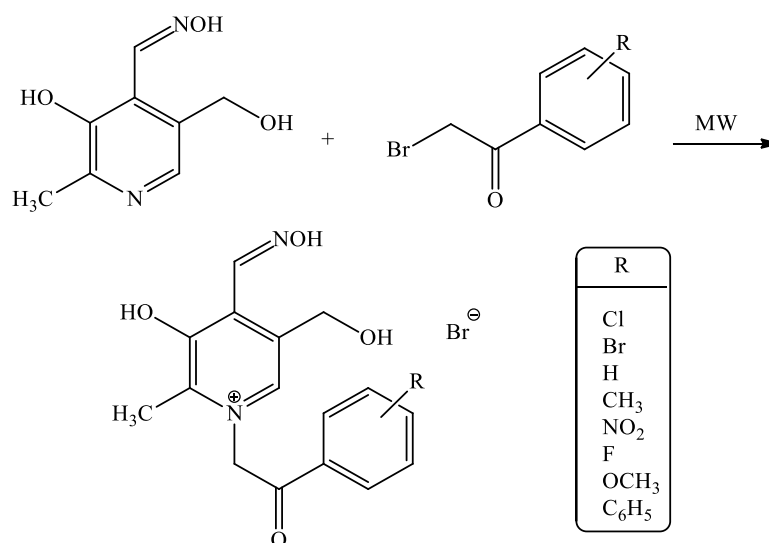
Erdogan i suradnici⁹¹ pripremili su derivate halkona u svrhu njihovih pretvorbe u oksime. Prijašnje studije opisali su sintezu oksima halkona na klasičan način uz dobra iskorištenja, no duga reakcijska vremena. Uporabom mikrovalnog zračenja reakcijska vremena skraćena su s nekoliko sati na samo 15 minuta. Dobivena je smjesa (*E*) i (*Z*) stereoisomera s omjerom 70 : 30 u korist (*E*) izomera (shema 22).⁹¹



Shema 22. Sinteza oksima halkona potpomognuta mikrovalnim zračenjem.

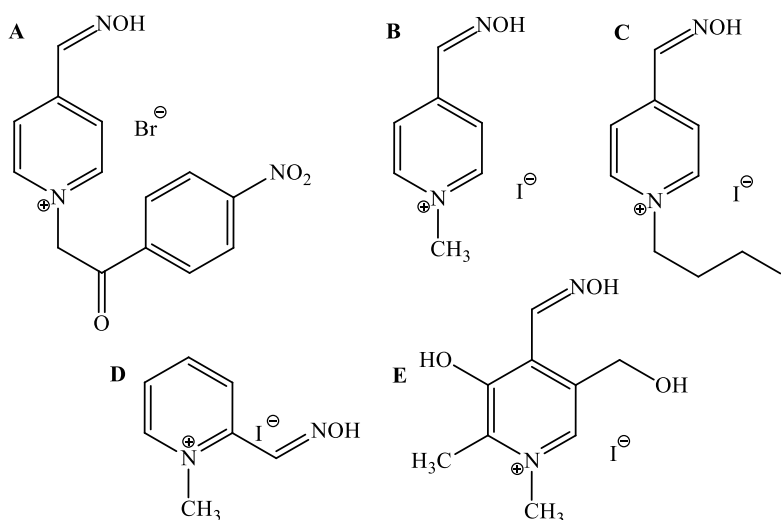
Inspirirani mehanokemijskom sintezom piridoksal-oksima,⁷⁹ Bušić i suradnici⁹² proveli su sintezu istih spojeva uporabom mikrovalnog zračenja. Sinteze su provedene s acetonom kao otapalom, no isto tako i bez prisustva otapala (shema 23). Ukoliko se reakcija odvijala bez prisustva otapala reaktanti su prvo nanešeni na silikagel, bez kojeg ne bi ni došlo do reakcije. Zaključeno je kako površina silikagela djeluje kao katalizator za reakciju kvaternizacije bez prisustva otapala. Kao što je bilo za očekivati, bolja iskorištenja i brže reakcije bile su uz dodano otapalo (15 – 33 %, ovisno o supstituentu). Dobiveni rezultati uspoređeni su s prijašnjim rezultatima klasične organske sinteze.⁷⁸ Reakcije potpomognute mikrovalnim zračenjem trajale su 5 – 10 minuta, dok su one izvođene na klasičan način trajale 1 – 3 tjedna. Iskorištenja reakcija

provedenih uz mikrovalno zračenje također su bila 20 – 45 % bolja u odnosu na ona dobivena klasičnom sintezom.



Shema 23. Sinteza piridoksal-oksima potpomognuta mikrovalnim zračenjem.

Provedena je i kvaternizacija oksima derivata piridina potpomognuta mikrovalnim zračenjem. Produkti su pripremljeni uz etanol, aceton ili acetonitrila kao otapalo. Reakcijska vremena su bila ispod 10 minuta, uz izvrsna iskorištenja, s izuzetkom oksima **A** (23 %) (slika 13).⁹³

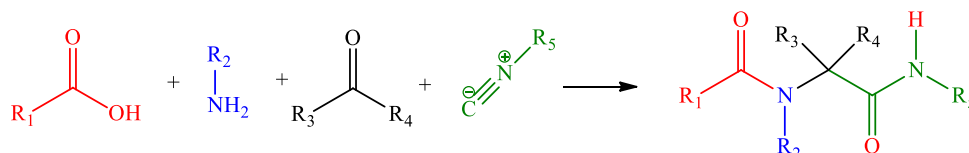


Slika 13. Kvaterni oksimi piridina pripremljeni mikrovalnim zračenjem.

2.4.5. Ugijeva višekomponentna reakcija

Ugijeva reakcija druga je najčešće korištena više komponentna reakcija (prva je Passerinijeva). Razvio ju je 1959. godine njemački znanstvenik Ivar Karl Ugi, po kojem je i dobila ime.⁹⁴ Ugijeva reakcija je četverokomponentna, što znači da dolazi do reakcije karboksilne, amino, karbonilne i izocijanidne komponente (shema 24). α -acilamino-amid nastaje u jednom koraku. Reakcijama uglavnom pogoduju polarna protionska otapala (uglavnom se koriste alkoholi kao što su metanol ili etanol), no u nekim specifičnim slučajevima i aprotionska otapala (DMF, kloroform, THF) su dala dobre rezultate.⁹⁵ Također je zabilježena i uporaba vode kao otapala.⁹⁶ Smatra se kako su polarna otapala preferentna, jer vodikovima vezama stabiliziraju nastale polarne međuprodukte.

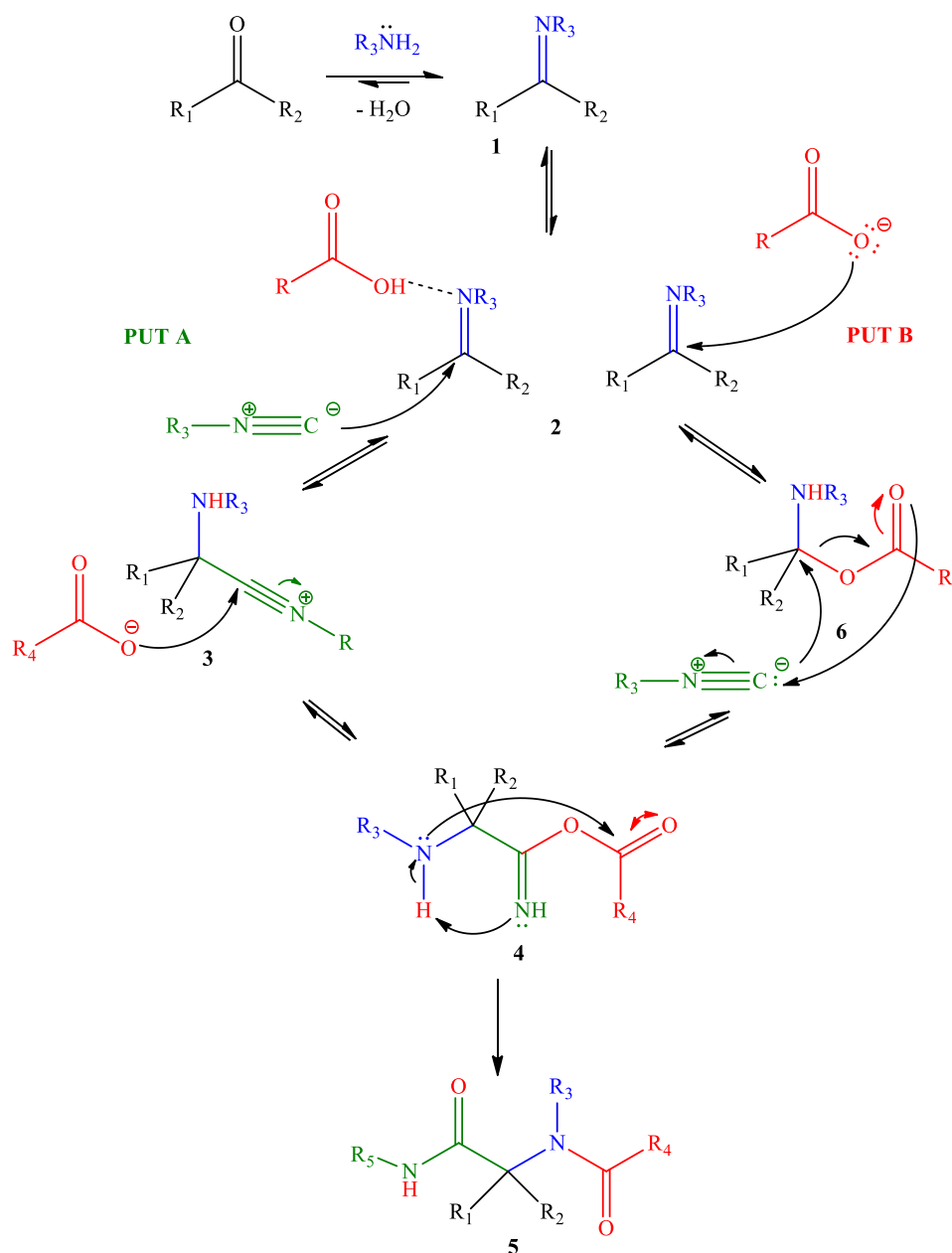
Kombinacija četiri različite komponente pruža mogućnost stvaranja velikih knjižnica spojeva, međutim, postoje neka ograničenja. Tako se primjerice amonijak kao amino komponenta uglavnom ne koristi, jer s aldehidom stvara nestabilne Schiffove baze što rezultira niskim iskorištenjima.⁹⁷ Alifatski ketoni daju nešto niža iskorištenja i sporije reakcije, dok arilni ketoni često ni ne reagiraju što se može objasniti slabijom elektrofilnošću ketona u odnosu na aldehide.⁹⁸



Shema 24. Ugijeva višekomponentna reakcija.

Predloženo je da Ugijeva reakcija ima više od jednog reakcijskog puta. Usprkos mnogim istraživanjima Ugijeve reakcije, uvjeti koji pogoduju pojedinim reakcijskim putevima još uvijek nisu jasni. S današnjim spoznajama, smatra se kako se reakcija odvija preko dva kompetitivna reakcijska puta prikazana na shemi 26⁹⁹. U prvom koraku, reakcijom između karbonilnog spoja i amina, nastaje imin (I), pri čemu je ravnoteža reakcije pomaknuta na stranu nastajanja imina (shema 25). Nakon toga slijedi aktivacija imina koja se može odvijati protoniranjem ili formiranjem vodikovih veza s karboksilnom kiselinom (II). Elektrofilnost ugljikova atoma imina može se povećati i dodatkom Lewisove kiseline koja koordinira atom dušika.¹⁰⁰ Reakcijski mehanizam može slijediti dva puta put A i put B. Ako se reakcija odvija putem A, adicijom izocijanida na aktivirani imin nastaje nitrilijev ion (III) na kojega se adira anion karboksilne komponente i nastaje imidat (IV). U zadnjem koraku dolazi do Mummova

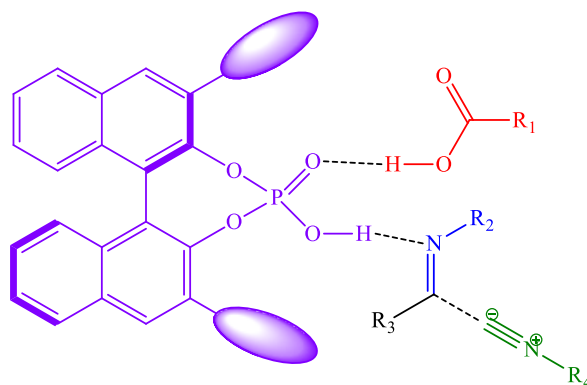
pregradnje i nastaje produkt (V), taj korak je ireverzibilan. Ukoliko aktivirani imin slijedi put B, tada se na imin adira anion karboksilne komponente i nastaje hemiaminal (VI). Zatim dolazi do nukleofilnog napada izocijanida na ugljikov atom hemiaminala i nastajanja imidata (4), koji se Mummovom pregradnjom prevodi u produkt (V).^{101–103} Ukoliko se za karbonilni spoj koristi aldehid ili nesimetrični keton, dolazi do stvaranja kiralnog centra, te se produkti uglavnom izoliraju u obliku racemata.¹⁰⁴



Shema 25. Prikaz predloženih mehanizama Ugijeve reakcije.

Enantioselektivnost Ugijeve reakcije do danas nije u potpunosti razjašnjena. Tako su u svom radu Wang i suradnici¹⁰⁵ komentirali da enantioselektivnost Ugijeve i Passerinijeve neće

biti lako predvidjeti. Značajno istraživanje proveli su Zhang i suradnici,¹⁰⁶ koji su istražili enantioselektivnost Ugijevih reakcija uporabom asimetričnih derivata fosforne kiseline kao katalizatora (slika 14). Pretpostavljeno je kako je aktivacija imina heterodimerom dobivenim iz asimetrične fosforne kiseline i karboksilne kiseline odgovorna za enantioselektivnost reakcije.

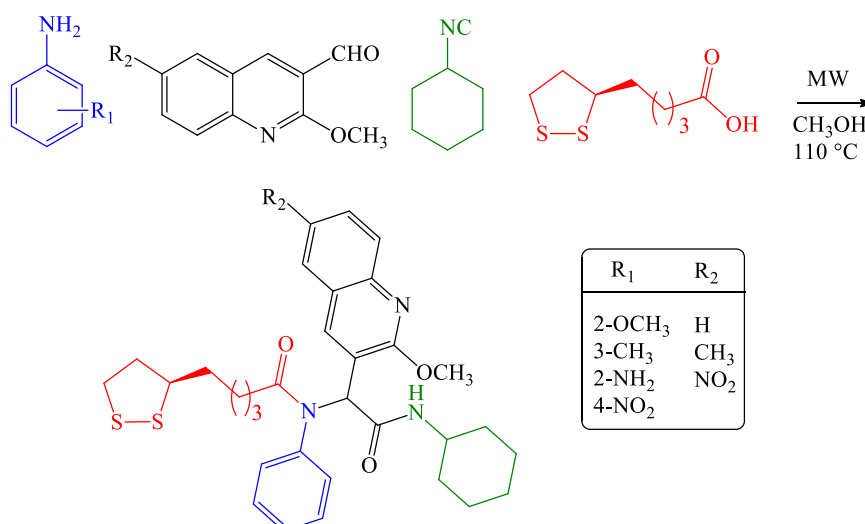


Slika 14. Aktivacija imina heterodimerom asimetrične fosforne kiseline i karboksilne kiseline.

Prve Ugijeve reakcije provedene su u otapalu, no razvojem novih metoda za izvođenje Ugijeve reakcije istražene su i druge metode kao što su mehanokemija i mikrovalna sinteza sa svrhom dobivanja Ugijevih produkata.

El-Remaily i suradnici¹⁰⁷ proveli su Ugijevu reakciju mehanokemijskom sintezom bez uporabe otapala i katalizatora. Kao početni reagensi korišteni su benzojeva kiselina, anilin, benzaldehid i *tert*-butil-izocijanid. Zanimljivo je kako se kao najbolje otapalo pokazala voda, no najviša iskorištenja dobivena su sintezom bez uporabe otapala. Dobiveni produkt bio je vrlo čist, što je značajno olakšalo izolaciju i pročišćavanje. Ovo istraživanje ukazuje na mogućnost jednostavne i ekološki prihvatljive izvedbe Ugijeve reakcije s kratkim reakcijskim vremenima.

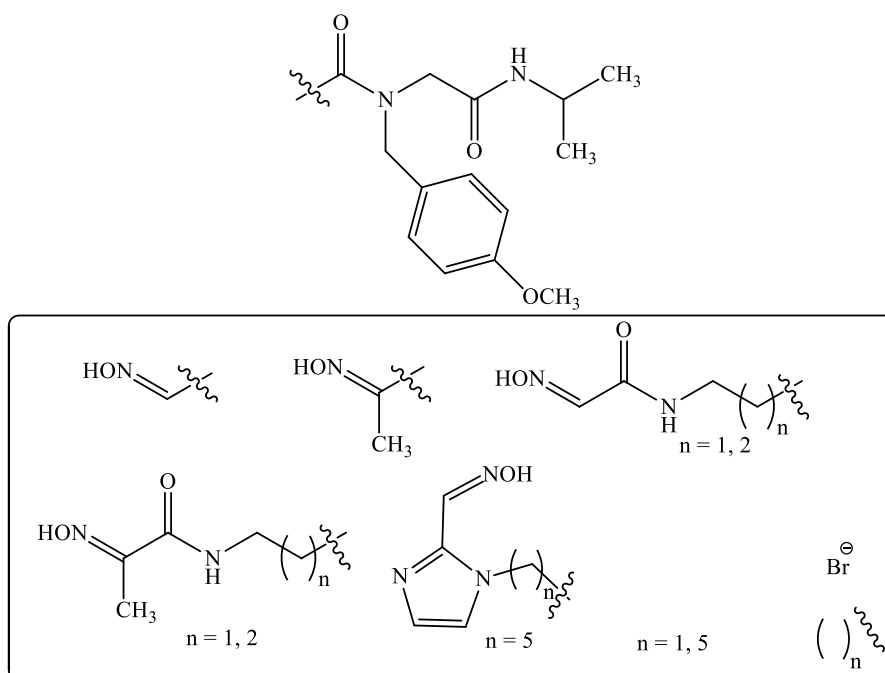
Thangaraj i suradnici¹⁰⁸ pripremili su seriju kinolinskih dipeptida Ugijevom reakcijom potpomogutom mikrovalnim zračenjem. Između vode, etanola, diklormetana, acetonitrila i metanola, metanol se pokazao kao najbolje otapalo. Sve reakcije provedene su kroz 15 minuta uz visoka iskorištenja (82 – 90 %) (shema 26).



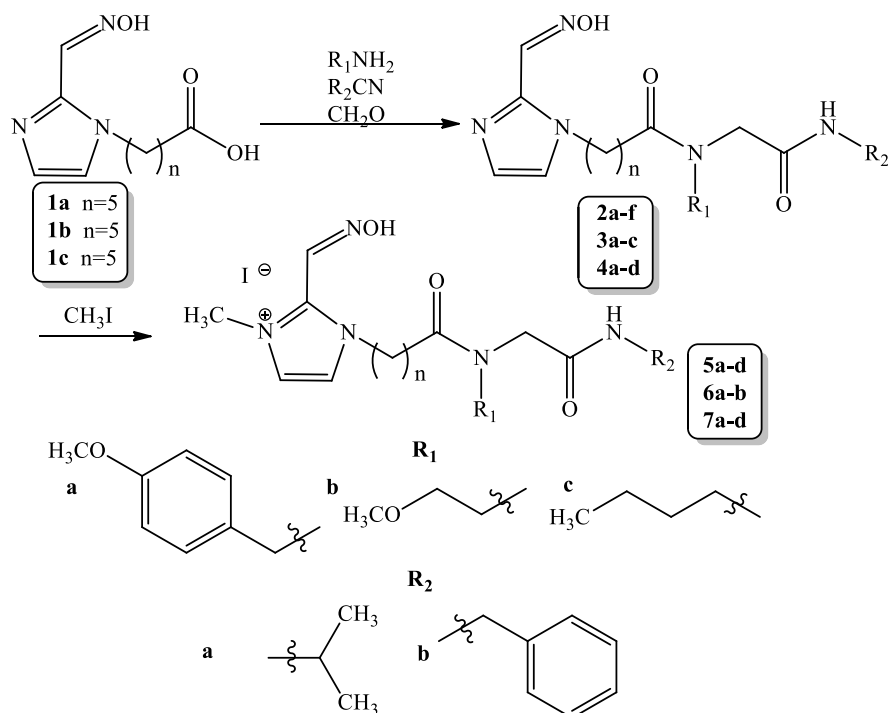
Shema 26. Sinteza kinolinskih dipeptida Ugijevom reakcijom potpomognutom mikrovalnim zračenjem.

Ugijeva višekomponentna sinteza rijetko je korištena metoda za sintezu Ugijevih produkata s oksimskom skupinom. Nekoliko istraživanja pokazuju kako nezaštićeni oksimska skupina može sudjelovati kao elektrofил, te nastaje *N*-alkilirana hidroksamična kiselina.¹⁰⁹

Koning i suradnici¹³ pripremili su knjižnicu oksima, potencijalnih reaktivatora acetilkolinesteraze inhibirane ogranofosfornim spojevima koristeći Ugijevu višekomponentnu reakciju. Tako su oksimi povezani s funkcijskom skupinom karboksilne kiseline preko alifatske razmaknice,^{110–113} poslužili kao početni spojevi, skupa s komercijalno dostupnim aminom, formaldehidom i izocijanidom kako bi se dobili produkt u jednom sintetskom koraku. Korištene su razmaknice različite dužine ($n = 1, 3, 5$), te širok spektar amina i izocijanida kako bi se dobile strukture s poželjnim svojstvima (shema 27 i slika 15). Svi spojevi izolirani su sa relativno dobrim iskorištenjima, s izuzetkom ketoksima s nitrilnom skupinom (shema 27, **1c**). ¹H i ¹³C NMR spektri sadržavali su nekoliko dvostrukih signala, što ukazuje na prisustvo konformera.¹³



Sika 15. Različiti oksimi pripremljeni Ugijevom višekomponentnom reakcijom.



Shema 27. Sinteza imidazol-2-aldoksima Ugijevom višekomponentnom reakcijom i njihova kvaternizacija s metil-jodidom.

§ 3. EKSPERIMENTALNI DIO

3.1. MATERIJALI I METODE

Svi reagensi i otapala korišteni u radu bili su analitičke čistoće ili su prethodno pročišćeni klasičnim postupcima.

Tijek reakcija praćen je tankoslojnom kromatografijom (TLC) na silikagelu. Korištene su aluminijske pločice *TLC Silica gel 60 F₂₅₄* (Merck KgaA, Darmstadt, Njemačka). Za detekciju spojeva na pločicama korištena je UV lampa i/ili izolirana atmosfera joda. Izolacija komponenti pojedinih reakcijskih smjesa provedena je kromatografijom na stupcu silikagela.

Mehanokemijska sinteza provedena je u kugličnom mlinu IST 500 (InSolido Technologies d.o.o. Zagreb). Korištene su teflonske posudice za mljevenje, volumena 7 mL, te dvije kuglice od cirkonija, promjera 3,5 mm. Frekvencija mljevenja bila je 25 – 30 Hz.

Za sintezu potpomognutu mikrovalnim zračenjem korišten je CEM Focused Microwave TM Synthesis System, (Discover SP, Matthews, NC, SAD). Svi eksperimenti rađeni su pri snazi od 250 W.

IR spektri snimani su na FT-IR Perkin-Elmer Spectrum Two spektrometru kao pastile kalijeva bromida ili tehnikom prigušene totalne refleksije (engl. *Attenuated total reflectance*, ATR) izravnim nanošenjem uzorka na dijamantni nosač s unutarnjim refleksijskim elementom (Perkin Elmer, Waltham, MA, SAD). Vizualizacija spektara provedena je u programu Spectrum Software 10.3.4.

Spektri NMR snimljeni su pri sobnoj temperaturi pomoću spektrometra *Bruker Avance III HD Ascend* (Bruker, Billerica, MA, SAD). Pri 400 MHz snimljeni su ¹H spektri, dok su ¹³C spektri snimljeni pri 100 MHz. Uzorci su prethodno otopljeni u deuteriranim otapalima (DMSO-d₆, CDCl₃, CD₃OD-d₄, ili D₂O). Za vizualizaciju spektara korišten je program Bruker TopSpin 3.6.2. Kemijski pomaci δ izraženi su u dijelovima na milijun (engl. *parts-per milion*, ppm) u odnosu na unutarnji standard tetrametilsilan (TMS). Konstante sprege *J* izražene su u hercima (Hz). Signali su označeni kao s = singlet, d = dublet, q = kvartet, p = pentet, dd = dublet dubleta, dt = dublet tripleta, m = multiplet. Vodikovi i ugljikovi atomi cikličkih sustava označeni su brojevima prema pravilu numeriranja dotičnih prstenova. Atomi benzilnog prstena označeni su s *bzl*, a ukoliko molekula sadrži više benzilnih skupina, druga benzilna skupina

označena je s *bzl'*. Atomi fenilnih skupina označeni su s *Ph*. Atomi imidazola označeni su s *im*, piridina s *py*, tiofena s *tio*, indola s *in*, pirazola s *pyr*. Metilenske skupine označene su s CH_2^x , gdje je *x* redni broj metilenske skupine s obzirom na udaljenost od karboksilne komponente Ugijevih produkata. Atomi *tert*-butilne skupine označeni su s *tBu*, morfolina s *morph*, cikloheksila s *Chex*, a tosila s *ts*.

Za spektroskopiju masa visoke razlučivosti (HRMS) korišten je NanoUHPLC-MS/MS ThermoScientific Q Exactive Plus (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, SAD).

Za određivanje tališta produkata korišten je uređaj *Büchi Melting Point B-540* (Büchi Labortechnik AG, Flawil, Švicarska). Tališta su izmjerena dva puta u otvorenim kapilarama i vrijednosti nisu korigirane.

3.2. PRIPRAVA N-SUPSTITUIRANIH IMIDAZOLA I BENZIMIDAZOLA

3.2.1. Opći postupak N-alkiliranja imidazola i benzimidazola

U dvogrloj tikvici od 250 mL suspendiran je NaH (0,1 mol) u suhom THF-u (50 mL) pri 0 °C uz miješanje. Dodan je imidazol/benzimidazol (0,04 mol) otopljen (uz zagrijavanje i miješanje) u suhom THF-u (50 mL) pri 0 °C kroz sat vremena. Nastala smjesa miješana je u atmosferi argona još sat vremena, a potom je postupno dodan odgovarajući alkil/aril-halogenid (0,04 mol) pri 0 °C, te je ostavljeno miješati još 16 sati. Po završetku reakcije, suvišak NaH uništen je dodatkom metanola i otapalo upareno. Kruti ostatak otopljen je u 50 mL vode, otopina je filtrirana, te ekstrahirana etil-acetatom ili kloroformom (3 puta po 30 mL). Organski ekstrakt sušen je na bezvodnom Na_2SO_4 , filtriran te uparen. Produkti su pročišćeni kromatografijom na stupcu silikagela.

3.2.2. Postupak N-metiliranja imidazola i benzimidazola

Imidazolu ili benzimidazolu (0,02 mol) otopljenom u vodenoj otopini NaOH (7 mL, 50 %) dodan je metil-jodid (0,05 mol) i DMSO (6 mL) uz miješanje. Nakon 20 minuta miješanja pri sobnoj temperaturi, miješanje je nastavljeno (1 sat) pri 40 °C. Po završetku reakcije, reakcijska smjesa je ekstrahirana dietil-eterom (3 puta po 10 mL). Organski ekstrakt ispran je sa zasićenom vodenom otopinom NaCl, te sušen na bezvodnom Na_2SO_4 , filtriran i uparen.

Produkt je pročišćen kromatografijom na stupcu silikagela s kloroformom kao eluensom koji je stupnjevito zamjenjivan sa sustavom otapala kloroform : metanol = 9,5 : 0,5 te kloroform : metanol = 9 : 1.

3.2.3. Postupak *N*-benziliranja imidazola

Imidazolu (0,02 mol) otopljenom u acetonitrilu (5 mL) dodani su benzil-bromid (0,02 mol) i K_2CO_3 (0,02 mol). Reakcijska smjesa miješana je na sobnoj temperaturi (72 sata). Po završetku reakcije, acetonitril je uparen. Kruti ostatak otopljen je u destiliranoj vodi (15 mL) i ekstrahiran diklormetanom (3 puta po 10 mL). Organski ekstrakt sušen je na bezvodnom Na_2SO_4 , filtriran i uparen. Produkt je pročišćen kromatografijom na stupcu silikagela s kloroformom kao eluensom koji je stupnjevito zamjenjivan sa sustavom otapala kloroform : metanol = 9,5 : 0,5 te kloroform : metanol = 9 : 1.

3.2.4. *N*-benzilimidazol (**1**)

Prema opisanim postupcima benziliranja iz imidazola i benzil-bromida, pripremljen je spoj **1**, bezbojna krutina (postupak 3.2.1., 1,41 g, $\eta = 66\%$; postupak 3.2.2. $\eta = 61\%$; postupak 3.2.3., $\eta = 21\%$).

$t_t = 72,2 - 75,2\text{ }^\circ\text{C}$.

IR (KBr) $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$: 3086, 3069, 3027, 2966, 2941 (=C-H, C-H), 1603 (C=N), 1507, 1450, 1394, 1368 (C=C).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ/ppm : 5,19 (s, 2H, CH_2 bzl), 6,91 (s, 1H, H4 im), 7,18 (s, 1H, H5 im), 7,22 – 7,27 (m, 2H, H2, H6 bzl), 7,27 – 7,32 (m, 1H, H4 bzl), 7,32 – 7,39 (m, 2H, H3, H5 bzl), 7,75 (s, 1H, H2 im).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 49,43 (CH_2 bzl), 119,55 (H5 im), 127,42 (C2, C6 bzl), 127,67 (C4 bzl), 128,65 (C3, C5 bzl), 128,70 (C4 im), 137,41 (C2 im), 137,83 (C1 bzl).

3.2.5. *N*-metilimidazol (**2**)

Prema opisanom općem postupku 3.2.1. iz imidazola i metil-jodida pripremljen je spoj **2**, žuto ulje (4,57 g, $\eta = 78\%$).

IR (KBr) $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$: 3135, 3105, 2960 (=C-H, C-H), 2850 (C-H, aldehyd), 1688 (C=O), 1520 (C=N), 1485, 1410 (C=C).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 4,01 (s, 3H, N- CH_3), 7,05 (s, 1H, H4 *im*), 7,30 (s, 1H, H5 *im*).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ/ppm 34,91 (N- CH_3), 127,22 (C4 *im*), 131,23 (C5 *im*), 160,48 (C2 *im*), 181,15 (CHO).

3.2.6. N-metilbenzimidazol (3)

Prema opisanom općem postupku 3.2.1. iz benzimidazola i metil-jodida pripremljen je spoj **3**, žuto ulje (5,77 g, $\eta = 82\%$).

IR (NaCl) $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$: 3087, 3054, 2944, 2909 (=C-H, C-H), 1616 (C=N), 1501, 1458, 1422, 1350 (C=C).

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ/ppm : 3,84 (s, 3H, N- CH_3), 7,21 (td, $J^{1,2} = 7,2$, $J^{1,3} = 1,1$ Hz, 1H, H5), 7,27 (td, $J^{1,2} = 7,2$, $J^{1,3} = 1,1$ Hz, 1H, H6), 7,53 – 7,59 (m, 1H, H7), 7,62 – 7,67 (m, 1H, H4), 8,17 (s, 1H, H2).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 18,45 (N- CH_3), 109,35 (C8), 120,21 (C5), 121,12 (C6), 121,96 (C7), 134,50 (C9), 143,49 (C2), 143,61 (C4).

3.3. PRIPRAVA IMIDAZOLNOG I BENZIMIDAZOLNOG 2-KARBALDEHIDA

3.3.1. Opći postupak formiliranja

Otopina odgovarajućeg *N*-metil ili *N*-benzil supstituiranog imidazola ili benzimidazola (0,02 mol) u suhom THF-u (35 mL) ohlađena je na $-70\text{ }^\circ\text{C}$ (smjesa suhog leda i acetona) u atmosferi argona. Zatim je postupno, uz miješanje, dodana otopina *n*-BuLi (0,03 mola, $c = 1,6\text{ mol dm}^{-3}$ u heksanu,) kroz sat vremena. Reakcijska smjesa miješana je sat vremena na navedenoj temperaturi, a potom je postupno dodan suhi DMF (0,07 mol). Reakcijska smjesa je miješana još dva sata, a zatim je sklonjeno hlađenje da reakcijska smjesa postepeno dostigne sobnu temperaturu te je miješana još desetak sati. Reakcijskoj smjesi dodan je smrvljeni led i oprezno je postupno dodana vodena otopina HCl-a (20 mL, $c = 3\text{ mol dm}^{-3}$). Nastala smjesa neutralizirana je zasićenom vodenom otopinom Na_2CO_3 do pH 8, uparen je THF i preostala

vodena otopina ekstrahirana je kloroformom (3 puta po 50 mL). Organski ekstrakt sušen je na bezvodnom Na₂SO₄, filtriran i uparen. Produkti su pročišćeni kromatografijom na stupcu silikagela.

3.3.2. *N*-metilimidazol-2-karbaldehid (**4**)

Prema opisanom općem postupku alkiliranja 3.2.1. iz imidazol-2-karbaldehida pripremljen je spoj **4**, žuto ulje (1,84 g, $\eta = 74\%$), te prema opisanom općem postupku formiliranja 3.3.1. iz *N*-metilimidazola (1,34 g, $\eta = 50\%$).

IR (KBr) $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$: 3135, 3113, 2959 (=C-H, C-H), 2851 (C-H, aldehid), 1688 (C=O), 1512 (C=N), 1485, 1411, 1384 (C=C).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ/ppm : 4,03 (s, 3H, N-CH₃), 7,12 (s, 1H, H4 *im*), 7,28 (s, 1H, H5 *im*), 9,82 (d, $J^{1,2} = 0,7$ Hz, 1H, CHO).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ/ppm 34,95 (N-CH₃), 127,32 (C4 *im*), 131,48 (C5 *im*), 161,51 (C2 *im*), 181,15 (CHO).

3.3.3. *N*-benzilimidazol-2-karbaldehid (**5**)

Prema opisanom općem postupku formiliranja 3.3.1. iz *N*-benzilimidazola pripremljen je spoj **5**, žuta tekućina (1,56 g, $\eta = 57\%$).

IR (ATR) $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$: 3065, 3035 (=C-H, C-H), 1710 (C=O), 1485, 1411, 1384 (C=C).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ/ppm : 5,61 (s, 2H, CH₂ *bzl*), 7,19 – 7,23 (m, 2H, H4 *im*, H4 *bzl*), 7,28 – 7,38 (m, 4H, H2, H3, H5, H6 *bzl*), 7,77 (s, 1H, H5 *im*), 9,72 (d, $J^{1,2} = 0,8$ Hz, 1H, CHO).

3.3.4. *N*-metilbenzimidazol-2-karbaldehid (**6**)

Prema opisanom općem postupku formiliranja 3.3.1. iz spoja **3** pripremljen je sirovi spoj **6**, svijetlo smeđa krutina (0,015 g, $\eta = 12\%$).

$t_f = 108 - 112$ °C

IR (KBr) $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$: 3065, 3042, 2954 (=C-H, C-H), 2864 (C-H, aldehid), 1697 (C=O), 1611 (C=N), 1486, 1462, 1420, 1358 (C=C).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 4,16 (s, 3H, N- CH_3), 7,44 – 7,53 (m, 3H, H5, H6, H7), 7,92 (d, $J^{1,2} = 8,2$ Hz, 1H, H4), 10,12 (s, 1H, CHO).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 31,32 (N- CH_3), 110,62 (C8), 120,31 (C5), 121,32 (C6), 124,07 (C7), 136,21 (C9), 136,93 (C4), 141,71 (C2), 185,06 (CHO).

3.4. PRIPRAVA IMIDAZOLNOG I BENZIMIDAZOLNOG 2-KARBINOLA

3.4.1. Opći postupak redukcije

U tikvicu (5 mL) sa silikageom (0,1 g) dodana je voda (0,030 g), te je smjesa miješana kako bi se dobio vlažni silikagel (0,130 g, 30 m/m). Zatim je dodan odgovarajući *N*-metilazol (0,9 mmol), nakon čega je smjesa miješana još 10 min. Potom je dodan NaBH_4 (0,017 g, 0,45 mmol) i reakcijska smjesa je miješana dodatnih pet minuta na sobnoj temperaturi. Po završetku reakcije, slijedila je ekstrakcija sa sustavom otapala metanol : diklormetan = 0,3 : 9,7 (3 puta po 10 mL), do prestanka razvijanja vodika. Organski ekstrakt osušen je na bezvodnom Na_2SO_4 , filtriran i uparen. Produkti su pročišćeni kromatografijom na stupcu silikagela.

3.4.2. Mehanokemijski postupak redukcije

U posudicu za mljevenje sa silikagelom (0,030 g) dodana je voda (0,009 g), te odgovarajući *N*-metilazol (0,3 mmol) i NaBH_4 (0,006 g, 0,15 mmol). Reakcija se odvijala pri 30 Hz kroz period od 25 min. Tijek reakcije praćen je IR-om. Po završetku reakcije, reakcijska smjesa je otopljena u sustavu otapala kloroform : metanol = 9 : 1 (20 mL), filtrirana, i otapalo upareno. Produkti su pročišćeni kromatografijom na stupcu.

3.4.3. 2-hidroksimetil-*N*-metilimidazol (7)

Prema opisanom općem postupku redukcije iz spoja **2** pripremljen je spoj **7**, bijela krutina (0,091 g, $\eta = 81$ %).

$t_f = 114 - 116$ °C.

IR (KBr) $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$: 3437 (O-H), 3137, 3116, 2938 (=C-H, C-H), 1637 (C=N), 1499, 1450 (C=C), 1021 (C-OH).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ /ppm: 3,64 (s, 3H, N-CH₃), 4,46 (s, 2H, CH₂-OH), 5,27 (s, 1H, CH₂-OH), 6,75 (d, $J^{1,2} = 1,1$ Hz, 1H, H4 *im*), 7,06 (d, $J^{1,2} = 1,1$ Hz, 1H, H5 *im*)

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ /ppm: 31,34 (N-CH₃), 55,52 (CH₂-OH), 121,85 (C5), 126,03 (C4), 147,30 (C2).

3.4.4. 2-hidroksimetil-N-metilbenzimidazol (8)

Spoj **8** pripremljen je iz spoja **6** prema opisanim postupcima 3.4.1. (0,031 g, $\eta = 30$ %) i 3.4.2. (0,020 g, $\eta = 39$ %) kao svijetlo smeđa krutina.

$t_f = 149 - 151$ °C.

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ /cm⁻¹: 3444 (O-H), 3056, 2959 (=C-H, C-H), 1615 (C=N), 1508, 1440, 1403, 1359 (C=C), 1031 (C-OH).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ /ppm: 3,82 (s, 3H, N-CH₃), 4,72 (s, 2H, CH₂OH), 5,60 (s, 1H, CH₂OH), 7,14 – 7,21 (m, 1H, H5), 7,21 – 7,28 (m, 1H, H6), 7,52 (d, $J^{1,2} = 8,0$ Hz, 1H, H7), 7,59 (d, $J^{1,2} = 8,0$ Hz, 1H, H4).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ /ppm: 29,83 (N-CH₃), 56,45 (CH₂OH), 109,91 (C5), 118,91 (C8), 121,37 (C7), 121,10 (C6), 136,07 (C4), 141,80 (C9), 153,96 (C2).

3.5. PRIPRAVA IMIDAZOL-2-ALDOKSIMA I KINUKLIDIN-3-ON KETOKSIMA

3.5.1. Postupak za pripravu oksima klasičnom sintezom

Otopini odgovarajućeg aldehida (1 mmol) u minimalnoj količini etanola dodana je vodena otopina hidroksilamin-hidroklorida (1,2 mmol) i natrijeva acetata (1,2 mmol). Reakcijska smjesa miješana je 3 sata na sobnoj temperaturi, te je zatim ohlađena na ledu. Nakon hlađenja nastali talog je filtriran i ispran hladnom vodom. Dobiveni produkt prekrizaliziran je iz metanola.

3.5.2. Mehanokemijski postupak za pripremu oksima i etera oksima

U posudice za mljevenje doda se karbonilni spoj (0,2 mmol) i odgovarajući (supstituirani) hidroksilamin-hidroklorida (0,2 mmol). Reakcije su provedene te dodatkom manje količine otapala (30 μ L). Kao otapala korišteni su: voda, etanol, heksan, piridin i aceton. Reakcije su se odvijale uz prisustvo baze, ali i bez baze. Tijek reakcije praćen je ATR spektroskopijom. Reakcije su se odvijale od tri minute do dva sata. Produkti dobiveni na ovaj način nisu naknadno pročišćavani.

3.5.3. Postupak pripreme oksima i etera oksima uz pomoć mikrovalnog zračenja

U epruveti za mikrovalni reaktor (10 mL) pomiješa se odgovarajući karbonilni spoj (0,8 mmol) i (supstituirani) hidroksilamin-hidroklorida (0,8 mmol). Kao otapalo korišteni su acetonitril, etanol, piridin i aceton (volumen 1 mL). Reakcije su se odvijale uz prisustvo baze (K_2CO_3 , NaOH (0,1 mmol), i bez baze. Reakcije su zagrijavane na 80°C, 110°C i 140°C do pet minuta.

3.5.4. Postupak pripreme kinuklidin-3-ona

Kinuklidin-3-on-hidrokloridu (60 mmol) otopljenom u vodi dodan je K_2CO_3 (66 mmol). Reakcijska smjesa je miješana 2 sata na sobnoj temperaturi. Reakcijskoj smjesi dodan je kloroform, te je organski sloj odvojen. Vodeni sloj je dodatno ekstrahiran kloroformom (3 puta po 20 mL). Organski slojevi su upareni na rotacijskom uparivaču. Dobiveni produkt prekrizaliziran je iz vode. Dobiveni su bezbojni kristali kinuklidin-3-ona (6,76 g, $\eta = 90\%$).

3.5.5. 3-benzil-2-hidroksiiminometilimidazol (**9**)

Prema opisanim postupcima iz spoja **5** pripremljen je spoj **9**, bezbojna krutina . Postupak 3.5.1. (1,3 g, $\eta = 89\%$), postupci 3.5.2. i 3.5.3. (konverzija je potpuna).

IR (KBr) $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$: 3460 (-OH), 2075 (=C-H, C-H), 1625 (C=N), 1000 (N-O).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ/ppm : 5,45 (s, 2H, CH_2 bzl), 7,20 – 7,26 (m, 3H, H4 im, H2, H6 bzl), 7,29 – 7,41 (m, 3H, H3, H4, H5 bzl), 7,52 (d, $J^{1,2} = 1,1$ Hz, 1H, H5 im), 7,98 (s, 1H, H2 im), 13,98 (1H, NOH).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ /ppm: 49,54 (CH_2 bzl), 123,85 (C_4 im), 126,88 (C_2 , C_6 bzl), 127,42 (C_4 bzl), 128,55 (C_3 , C_5 bzl), 129,21 (C_5 im), 137,68 (C_1 bzl), 139,83 (C_2 im), 141,17 ($\text{CH}=\text{N}$).

3.5.6. Imidazol-2-karbaldehid-oksim-O-metil-eter (**10**)

Prema opisanim postupcima iz imidazol-2-karbaldehida pripravljen je spoj **10**, bezbojna krutina. Postupak 3.5.1. (0,086 g, $\eta = 68\%$), postupak 3.5.2. (konverzija je potpuna).

IR (ATR) $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$: 2980 ($=\text{C}-\text{H}$, $\text{C}-\text{H}$), 1620 ($\text{C}=\text{N}$), 1180 ($\text{O}-\text{C}$), 1045 ($\text{N}-\text{O}$).

^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ /ppm: 3,99, 4,06 (s, 3H, $\text{NO}-\text{CH}_3$), 7,41, 7,46 (s, 2H, H_4 , H_5 im), 7,64, 8,13 (s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$).

3.5.7. Imidazol-2-karbaldehid-oksim-O-benzil-eter (**11**)

Prema opisanim postupcima iz imidazol-2-karbaldehida pripravljen je spoj **11**, bezbojna krutina. Postupak 3.5.1. (0,102 g, $\eta = 92\%$), postupkom 3.5.2. (konverzija je potpuna).

IR (ATR) $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$: 2820 ($=\text{C}-\text{H}$, $\text{C}-\text{H}$), 1600 ($\text{C}=\text{N}$), 1140 ($\text{C}-\text{O}$), 1010 ($\text{N}-\text{O}$).

^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ /ppm: 5,32, 5,38 (s, 2H, CH_2 bzl), 7,34 – 7,48 (H_5 , H_2 , H_3 , H_4 , H_5 , H_6 bzl), 7,75, 7,81 (s, 2H, H_4 , H_5 im), 7,91, 8,42 (s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ /ppm: 76,32 (CH_2 bzl), 124,18, 124,73 (C_4 , C_5 im), 128,17, 128,43 (C_4 bzl), 128,28, 128,68 (C_2 , C_6 bzl), 128,73, 128,86 (C_3 , C_5 bzl), 137,67 (C_1 bzl), 139,52 (C_2 im), 140,59 ($\text{CH}=\text{NO}$).

3.5.8. Imidazol-2-karbaldehid-oksim-O-tert-butil-eter (**12**)

Prema opisanim postupcima iz imidazol-2-karbaldehida pripravljen je spoj **12**, bezbojna krutina. Postupak 3.5.1. (0,095 g, $\eta = 89\%$), postupak 3.5.2. (konverzija je potpuna).

IR (ATR) $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$: 2970 ($=\text{C}-\text{H}$, $\text{C}-\text{H}$), 1620 ($\text{C}=\text{N}$), 1090 ($\text{C}-\text{O}$), 1055 ($\text{N}-\text{O}$).

^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ /ppm: 1,27, 1,33 (s, 9H, *tBu*), 7,41, 7,49 (s, 2H, H_4 , H_5 im), 7,67, 8,09 (s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ /ppm: 27,54 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 82,25 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 121,20, 121,77 (C_4 , C_5 im), 134,06 ($\text{CH}=\text{NO}$), 138,43 (C_2 im).

3.5.9. Imidazol-2-karbaldehid-oksim-O-fenil-eter (**13**)

Prema opisanim postupcima iz imidazol-2-karbaldehida pripremljen je spoj **13**, siva krutina. Postupak 3.5.1. (0,063 g, $\eta = 53\%$), postupak 3.5.2. (konverzija je potpuna).

IR (ATR) $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$: 2855 (=C-H, C-H), 1590 (C=N), 1075 (C-O), 1055 (N-O).

¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ/ppm : 7,09 (t, $J^{1,2} = 7,3$ Hz, 1H, H4 *bzl*), 7,21 (d, $J^{1,2} = 8,0$ Hz, 2H, H2, H6 *ph*), 7,31 – 7,38 (m, 2H, H3, H5 *ph*), 7,49, 7,57 (2H, H4, H5 *im*), 7,95, 8,50 (s, 1H, CH=N).

3.5.10. 1-benzil-imidazol-2-karbaldehid-oksim-O-metil-eter (**14**)

Prema opisanim postupcima iz aldehida **5** pripremljen je spoj **14**, bezbojna krutina, Postupak 3.5.1. (0,075 g, $\eta = 63\%$), postupak 3.5.2. (konverzija je potpuna).

IR (ATR) $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$: 2950 (=C-H, C-H), 1610 (C=N), 1110 (C-O), 1045 (N-O).

¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ/ppm : 3,99, 4,08 (s, 3H, NO-CH₃), 5,48, 5,49 (s, 2H, CH₂ *bzl*), 7,21 – 7,25 (m, 2H, H2, H6 *bzl*), 7,34 – 7,38 (m, 3H, H3, H4, H5 *bzl*), 7,47, 7,53 (d, $J^{1,2} = 1,0$ Hz, 1H, H4 *im*), 7,48, 7,55 (d, $J^{1,2} = 1,0$ Hz, 1H, H5 *im*), 7,84, 8,27 (s, 1H, CH=N).

3.5.11. 1-benzil-imidazol-2-karbaldehid-oksim-O-benzil-eter (**15**)

Prema opisanim postupcima iz aldehida **5** pripremljen je spoj **15**, bezbojna krutina. Postupak 3.5.1. (0,091 g, $\eta = 55\%$), postupak 3.5.2. (konverzija je potpuna).

IR (ATR) $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$: 3010 (=C-H, C-H), 1610 (C=N), 1080 (C-O), 1010 (N-O).

¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ/ppm : 5,16, 5,31 (s, 2H, CH₂ *bzl'*), 5,37, 5,40 (s, 2H, CH₂ *bzl*), 7,04 – 7,08 (m, 2H, H2, H6 *bzl*), 7,24 – 7,29 (m, 7H, H3, H4, H5 *bzl*, H2, H3, H4, H5 *bzl'*), 7,40 (s, 1H, H6 *bzl'*), 7,43, 7,53 (d, $J^{1,2} = 1,9$ Hz, 1H, H4 *im*), 7,46, 7,55 (d, $J^{1,2} = 1,9$ Hz, 1H, H5 *im*), 7,77, 8,22 (s, 1H, CH=N).

3.5.12. 1-benzil-imidazol-2-karbaldehid-oksim-O-tert-butil-eter (**16**)

Prema opisanim postupcima iz aldehida **5** pripremljen je spoj **16**, bezbojna krutina. Postupak 3.5.1. (0,075 g, $\eta = 54\%$), postupak 3.5.2. (konverzija je potpuna).

IR (ATR) $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$: 2980 (=C-H, C-H), 1600 (C=N), 1110 (C-O), 990 (N-O).

¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ /ppm: 1,19, 1,29 (s, 9H, *tBu*), 5,47, 5,52 (s, 2H, CH₂ *bzl*), 7,14 – 7,18 (m, 2H, H₂, H₆ *bzl*), 7,29 – 7,36 (m, 3H, H₃, H₄, H₅ *bzl*) 7,46, 7,53 (d, $J^{1,2} = 1,0$ Hz, 1H, H₄ *im*), 7,47, 7,54 (d, $J^{1,2} = 1,0$ Hz, 1H, H₅ *im*), 7,78, 8,20 (s, 1H, CH=N).

3.5.13. 1-metil-imidazol-2-karbaldehid-oksim-O-metil-eter (**17**)

Prema opisanom postupku 3.5.2. iz aldehida **4** pripremljen je spoj **17**, bezbojna krutina, (konverzija je potpuna).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ /cm⁻¹: 3085 (=C-H, C-H), 1595 (C=N), 1075 (C-O), 1030 (N-O).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ /ppm: 4,05, 4,08 (s, 3H, N-CH₃), 7,74, 7,77 (s, 2H, H₄, H₅ *im*), 7,81, 8,33 (s, 1H, CH=N).

3.5.14. 1-metil-imidazol-2-karbaldehid-oksim-O-benzil-eter (**18**)

Prema opisanom postupku 3.5.2. iz aldehida **4** pripremljen je spoj **18**, bezbojna krutina, (konverzija je potpuna).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ /cm⁻¹: 3030 (=C-H, C-H), 1610 (C=N), 1080 (C-O), 1000 (N-O).

¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ /ppm: 3,78, 3,85 (s, 3H, N-CH₃), 5,25, 5,36 (s, 2H, CH₂ *bzl*), 7,31 – 7,42 (m, 7H, H₂, H₃, H₄, H₅, H₆ *bzl*, H₄, H₅ *im*), 7,79, 8,27 (s, 1H, CH=N).

3.5.15. 1-metil-imidazol-2-karbaldehid-oksim-O-tert-butil-eter (**19**)

Prema opisanom postupku 3.5.2. iz aldehida **4** pripremljen je spoj **19**, bezbojna krutina, (konverzija je potpuna).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ /cm⁻¹: 2970 (=C-H, C-H), 1610 (C=N), 1100 (C-O), 980 (N-O).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ /ppm: 1,36, 1,40 (s, 9H, *tBu*), 3,94, 3,95 (s, 3H, N-CH₃), 7,72, 7,78 (d, $J^{1,2} = 1,8$ Hz, 1H, H₄ *im*), 7,79, 7,89 (d, $J^{1,2} = 1,8$ Hz, 1H, H₅ *im*), 8,10, 8,45 (s, 1H, CH=N).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ /ppm: 27,54 (C(CH₃)₃), 36,25 (CH₃), 56,25 (C(CH₃)₃), 120,25 (C₄ *im*), 125,83 (C₅ *bzl*), 134,70 (CH=NO), 137,96 (C₂ *im*).

3.5.16. 1-metil-imidazol-2-karbaldehid-oksim-O-fenil-eter(20)

Prema opisanom postupku 3.5.2. iz aldehida **4** pripravljen je spoj **20**, smeđa krutina, (konverzija nije potpuna, 85 %).

IR (ATR) $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$: 3060 (=C-H, C-H), 1590 (C=N), 1020 (C-O), 970 (N-O).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ/ppm : 4,03, 4,05 (s, 3H, N-CH₃), 7,14 – 7,48 (m, 5H, H₂, H₃, H₄, H₅, H₆ *ph*), 7,81, 7,91 (d, $J^{1,2} = 1,7$ Hz, 1H, H₄ *im*), 7,89, 8,01 (d, $J^{1,2} = 1,7$ Hz, 1H, H₅ *im*), 8,56, 8,98 (s, 1H, CH=N).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ/ppm : 36,26, (CH₃), 114,88, 119,77 (C₄ *im*), 115,70, 119,20 (C₅ *im*), 122,27, 129,73 (C₂, C₆ *bzl*), 124,06 (C₄ *bzl*), 126,53, 130,27 (C₃, C₅ *bzl*), 136,96 (C₁ *bzl*), 140,01 (CH=NO).

3.5.17. 3-hidroksiiminokinuklidin (21)

Spoj **21** pripravljen je iz kinuklidin-3-ona prema opisanim postupcima kao bezbojna krutina. Postupak 3.5.1. (0,215 g, $\eta = 69$ %), postupak 3.5.2. (konverzija je potpuna) i postupak 3.5.3. (0,101 g, $\eta = 82$ %).

$t_t = 220,3 - 221,7$ °C.

IR (ATR) $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$: 2940 (=C-H, C-H), 1450 (C=N), 1100 (O-C), 1035 (N-O).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ/ppm : 1,56 – 1,76 (m, H_{5a}, H_{5b}, H_{7a}, H_{7b}), 1,42 (p, $J^{1,2} = 3,1$ Hz, H₄), 1,63 – 1,74 (m, H_{6b}, 8b), 1,74 – 1,84 (m, H_{6a}, H_{8a}), 3,38 (s, H_{2a}, H_{2b}), 10,19 (s, NOH).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ/ppm : 26,35 (C₅, C₇), 28,28 (C₄), 46,70, (C₆, C₈), 51,77 (C₂), 161,20 (C=NO).

HRMS (m/z): izračunato 141,1023 (C₇H₁₃N₂O⁺), dobiveno 141,1025.

3.5.18. Kinuklidin-3-on-oksim-O-metil-eter (22)

Spoj **22** pripravljen je iz kinuklidin-3-ona ili kinuklidin-3-on-hidroklorida prema opisanim postupcima kao bezbojna krutina. Postupak 3.5.1. (0,215 g, $\eta = 69$ %), postupak 3.5.2. (konverzija je potpuna) i postupak 3.5.3. (0,101 g, $\eta = 82$ %).

$t_t = 224,0 - 226,5$ °C (**22·HCl**).

IR $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$: 2970 (C-H), 2175–2620 (⁺N-H), 1440 (C = N), 1030 (N-O).

¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ / ppm: 1,96 – 1,05 (m, 2H, H5a, H7a), 1,09 – 1,20 (m, 2H, H5b, H7b), 1,84 (p, $J^{1,2} = 3,2$ Hz, 1H, H4), 3,26 – 3,35 (m, 2H, H6a, H8a), 3,39 – 3,45 (m, 2H, H6b, H8b), 3,80 (s, 3H, CH₃), 4,15 (s, 2H, H2a, H2b).

¹³C NMR (100 MHz, D₂O) δ / ppm: 21, 67 (C5, C7), 26,57 (C4), 46,99 (C6, C8), 50,63 (C2), 61,73 (CH₃).

HRMS (m/z): izračunato 155,1184 (C₈H₁₅N₂O), dobiveno 155,1181.

3.5.19. Kinuklidin-3-on-oksim-O-benzil-eter (23)

Spoj **23** pripremljen je iz kinuklidin-3-ona ili kinuklidin-3-on-hidroklorida prema opisanim postupcima kao bezbojna krutina. Postupak 3.5.1. (0,236 g, 52 %), postupak 3.5.2. (konverzija je potpuna) i postupak 3.5.3. (0,118 g, 64 %).

$t_f = 194,4 - 197,5$ °C (**23·HCl**).

IR (ATR) $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$: 2970 (=C-H, C-H), 1455 (C=N), 1100 (C-O), 1035 (C-OH).

¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ / ppm: 1,90 – 2,00 (m, 2H, H5a, H7a), 2,07 – 2,18 (m, 2H, H5b, H7b), 2,81 (quintet, $J^{1,2} = 3,2$ Hz, 1H, H4), 3,22 – 3,32 (m, 2H, H6a, H8a), 3,37 – 3,47 (m, 2H, H6b, H8b), 4,18 (s, 2H, H2a, H2b), 5,06 (s, 2H, CH₂ bzl), 7,31 – 7,44 (m, 5H, H2, H3, H4, H5, H6 bzl).

¹³C NMR (100 MHz, D₂O) δ / ppm: 21, 61 (C5, C7), 26,61 (C4), 46,95 (C6, C8), 50,82 (C2), 51,87 (CH₂ bzl), 128,30 (C2, C6 bzl), 185,52 (C4 bzl), 128,78 (C3, C5 bzl), 136,93 (C1 bzl), 155,67 (C3).

HRMS (m/z): izračunato 231,1497 (C₁₄H₁₉N₂O), dobiveno 231,1495.

3.5.20. Kinuklidin-3-on-oksim-O-tert-butil-eter (24)

Spoj **24** pripremljen je iz kinuklidin-3-ona ili kinuklidin-3-on-hidroklorida prema opisanim postupcima kao bezbojna krutina. Postupak 3.5.1. (0,305 g, $\eta = 78$ %), postupak 3.5.2. (konverzija je potpuna) i postupak 3.5.3. (0,130 g, $\eta = 83$ %).

$t_f = 238,9 - 241,1$ °C (**24·HCl**).

IR (ATR) $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$: 2975 (=C-H, C-H), 1455 (C=N), 1050 (C-O), 950 (C-OH).

¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ / ppm: 1,23 (s, 9H, tBu), 1,96 – 1,07 (m, 2H, H5a, H7a), 1,11 – 1,21 (m, 2H, H5b, H7b), 1,90 (p, $J^{1,2} = 3,2$ Hz, 1H, H4), 3,26 – 3,36 (m, 2H, H6a, H8a), 3,39 – 3,50 (m, 2H, H6b, H8b), 4,16 (s, 2H, H2a, H2b).

^{13}C NMR (100 MHz, D_2O) δ / ppm: 21, 77 (C5, C7), 26,54 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$) 26,65 (C4), 46,97 (C6, C8), 51,02 (C2), 80,19 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 154,56 (C3).

HRMS (m/z): izračunato 197.1654 ($\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}$), dobiveno 197.1652.

3.5.21. Kinuklidin-3-on-oksim-O-fenil-eter (25)

Spoj **25** pripremljen je iz kinuklidin-3-ona ili kinuklidin-3-on-hidroklorida prema opisanim postupcima kao smeđe ulje. Postupak 3.5.1. (0,133 g, $\eta = 31\%$), postupak 3.5.2. (konverzija je potpuna) i postupak 3.5.3. (0,095 g, $\eta = 55\%$).

$t_f = 153,1 - 156,5\text{ }^\circ\text{C}$ (**25**·HCl).

IR (ATR) $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$: 3050 (=C-H), 2960 (C-H), 1480 (C = N), 1075 (N-O), 1040 (C-O).

^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ / ppm: 2,03 – 2,14 (m, 2H, H5a, H7a), 2,17 – 2,28 (m, 2H, H5b, H7b), 3,00 (quintet, $J^{1,2} = 3.2\text{ Hz}$, 1H, H4), 3,31 – 3,43 (m, 2H, H6a, H8a), 3,44 – 3,56 (m, 2H, H6b, H8b), 4,40 (s, 2H, H2a, H2b), 7,08 – 7,20 (m, 2H, H2, H4, H6 *Ph*), 7,33 – 7,40 (m, 2H, H3, H5 *Ph*).

^{13}C NMR (100 MHz, D_2O) δ / ppm: 21, 57 (C5, C7), 26,76 (C4), 47,02 (C6, C8), 50,89 (C2), 115,35 (C2, C6 *Ph*), 123,57 (C4 *Ph*), 129,75 (C3, C5 *Ph*), 158,28 (C3).

HRMS (m/z): izračunato 217,1341 ($\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}$), dobiveno 217,1336.

3.6. PRIPRAVA N- KVATERNIH DERIVATA IMIDAZOL-2-ALDOKSIMA I KINULIDIN-2- KETOKSIMA

3.6.1. Opći postupak kvaternizacije klasičnom sintezom

Odgovarajući karbonilni spoj (2 mmol) i kvaternizirajući reagens (10 mmol za metil-jodid, 1,2 mmol za derivate benzil-bromida) miješaju se u suhom acetonu 48 – 120 sati na sobnoj temperaturi (48 sati za reakcije s metil-jodidom, 72 sata za reakcije s benzil-bromidom i flourbenzil-bromidima, te 120 sata s triflourmetilbenzil-bromidima). Reakcijska smjesa se ohladi u ledenoj kupelji, te joj se doda eter. Nakon hlađenja, precipitirani talog se se profiltrira i ispere s eterom.

3.6.2. Opći postupak kvaternizacije mehanokemijskom sintezom

U posudice za mljevenje doda se karbonilni spoj (0,2 mmol), odgovarajući kvaternizirajući reagens (1 mmol za metil-jodid, 0,22 mmol za derivate benzil-bromida) i 30 μ L apsolutnog etanola. Reakcije su mljevene 15 sati u kugličnom mlinu, reakcijska smjesa prebačena je u tikvicu, filtrirana i otapalo upareno.

3.6.3. Opći postupak kvaternizacije sintezom potpomognutom mikrovalnim zračenjem

Odgovarajući karbonilni spoj (0,8 mmol) i kvaternizirajući reagens (5 mmol za metil-jodid, 1 mmol za derivate benzil-bromida) miješaju se u suhom acetonitrilu 1 – 5 min na 140 °C (80 °C za dobivanje spojeva **25** i **33**). Reakcijska smjesa se ohladi, doda joj se sustav otapala diklormetan : eter = 1 : 1. Nakon hlađenja, precipitirani talog se se profiltrira i ispere s eterom.

3.6.4. 3-benzil-2-hidroksiiminometil-1-metilimidazoliev jodid (**26**)

Prema opisanim postupcima iz spoja **9** i metil-jodida dobiven je kvaterni aldoksim **26**, bezbojna krutina. Postupak 3.6.1 (0,519 g, η = 88 %), postupak 3.6.2. (konverzija nije potpuna, 65 %), postupak 3.6.3. (0,144 g, η = 49 %).

t_f = 176,1 – 177,9 °C.

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ /cm⁻¹: 3200 – 3600 (OH), 1635 (C=N-OH), 1405 (C=C), 990 (N-O).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ / ppm: 3,95 (s, 3H, CH₃), 5,64 (s, 2H, CH₂ bzl), 7,30 – 7,43 (m, 5H, H₂, H₃, H₄, H₅, H₆ bzl), 7,91 (d, 1H, $J^{1,2}$ = 1,0 Hz, H₅ im), 7,96 (d, 1H, $J^{1,2}$ = 1,0 Hz, H₄ im), 8,59 (s, 1H, CH=NO), 13,09 (s, 1H, NOH).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ / ppm: 36,74 (CH₃), 51,49 (CH₂ bzl), 123,52 (C₅ im), 125,13 (C₄ im), 127,55 (C₂, C₆ bzl), 128,42 (C₄ bzl), 128,86 (C₃, C₅ bzl), 134,74 (C₁ bzl), 135,34 (CH=NO), 136,97 (C₂ im).

3.6.5. 1,3-dibenzil-2-hidroksiliminometilimidazolijev bromid (**27**)

Prema opisanim postupcima iz spoja **9** i benzil-bromida dobiven je kvaterni aldoksim **27**, bezbojna krutina. Postupak 3.6.1. (0,593 g, η = 80 %), postupak 3.6.2. (konverzija je potpuna), postupak 3.6.3. (0,260 g, η = 89 %).

t_f : 145,5 – 147,4 °C.

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ /cm⁻¹: 3200 – 3600 (OH), 3055 (=C-H), 1635 (C=N-OH), 1455 (C=C), 995 (N-O).
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ /ppm: 5,66 (s, 4H, CH₂ bz_l, bz_l'), 7,32 – 7,43 (m, 10H, H₂, H₃, H₄, H₅, H₆, H₂, H₃, H₄, H₅, H₆ bz_l, bz_l'), 8,02 (s, 2H, H₄, H₅ im), 8,67 (s, 1H, CH=NO), 13,09 (s, 1H, NOH).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ /ppm: 51,80 (CH₂ bz_l, CH₂ bz_l') 124,27 (C₄, C₅ im), 127,66 (C₂, C₆ bz_l, C₂, C₆ bz_l'), 128,51 (C₄ bz_l, C₄ bz_l'), 128,93 (C₃, C₅ bz_l, C₃, C₅ bz_l'), 134,54 (C₁ bz_l, C₁ bz_l'), 135,11(C=NO), 136,81 (C₂ im).

3.6.6. 3-benzil-2-hidroksiliminometil-1-(m-fluorbenzil)imidazolijev bromid (28)

Prema opisanim postupcima iz spoja **9** i 3-flourbenzil-bromida dobiven je kvaterni aldoksim **28**, bezbojna krutina. Postupak 3.6.1. (0,412 g, $\eta = 53\%$), postupak 3.6.2. (konverzija je potpuna), postupak 3.6.3. (0,186 g, $\eta = 60\%$).

t_f : 111,1 – 111,5 °C.

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ /cm⁻¹: 3200 – 3600 (OH), 1640 (C=N-OH), 1510 (C=C), 990 (N-O).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ /ppm: 5,62 (s, 2H, CH₂ bz_l), 5,64 (s, 2H, CH₂ bz_l'), 7,23 – 7,46 (m, 9H, H₂, H₃, H₄, H₅, H₆, H₂, H₄, H₅, H₆ bz_l, bz_l'), 8,01 (s, 2H, H₄, H₅ im), 8,69 (s, 1H, CH=NO), 13,10 (s, 1H, NOH).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ /ppm: 51,26 (CH₂ bz_l) 51,77 (CH₂ bz_l'), 114,71 (d, $J^{1,3} = 22$ Hz, C₄ bz_l'), 115,36 (d, $J^{1,3} = 21$ Hz, C₂ bz_l'), 123,75 (C₄ im), 124,76 (C₅ im), 124,29 (d, $J^{1,5} = 5,0$ Hz, C₆ bz_l'), 127,71 (C₂, C₆ bz_l), 128,53 (C₄ bz_l), 128,93 (C₃, C₅ bz_l), 130,99 (d, $J^{1,4} = 8,3$ Hz, C₅ bz_l'), 134,49 (C₁ bz_l), 135,13 (C=NO), 136,82 (C₂ im'), 137,21 (d, $J^{1,4} = 7,7$ Hz, C₁ bz_l'), 161,08 (d, $J^{1,2} = 245,1$ Hz, C₃ bz_l').

3.6.7. 3-benzil-2-hidroksiliminometil-1-(p-fluorbenzil)imidazolijev bromid (29)

Prema opisanim postupcima iz spoja **9** i 4-flourbenzil-bromida dobiven je kvaterni aldoksim **29**, bezbojna krutina. Postupak 3.6.1. (0,511 g, $\eta = 67\%$), postupak 3.6.2. (konverzija je potpuna), postupak 3.6.3. (0,267 g, $\eta = 86\%$).

t_f : 158,1 – 160,0 °C.

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ /cm⁻¹: 3200 – 3600 (OH), 1640 (C=N-OH), 1510 (C=C), 1030 (N-O).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ / ppm: 5,63 (s, 2H, CH₂ bz_l), 5,65 (s, 2H, CH₂ bz_l'), 7,2 – 7,28 (m, 2H, H₃ bz_l', H₅ bz_l'), 7,33 – 7,47 (m, 7H, H₂, H₃, H₄, H₅, H₆ bz_l, H₂, H₆ bz_l'), 8,04 – 8,07 (m, 2H, H₄, H₅ im), 8,68 (s, 1H, CH=NO), 13,25 (s, 1H, NOH).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ / ppm: 51,08 (CH₂ bz_l), 51,74 (CH₂ bz_l'), 115,78 (d, $J^{1,3}$ = 21 Hz, C₃, C₅ bz_l'), 124,11 (C₄ im), 124,24 (C₅ im), 127,71 (C₂, C₆ bz_l), 128,52 (C₄ bz_l), 128,92 (C₃, C₅ bz_l), 130,36 (d, $J^{1,4}$ = 8,4 Hz, C₂, C₆ bz_l'), 130,76 (d, $J^{1,5}$ = 1,4 Hz, C₁ bz_l'), 134,54 (C₁ bz_l), 135,02 (C=NO), 136,80 (C₂ im), 161,06 (d, $J^{1,2}$ = 245,2 Hz, C₄ bz_l').

3.6.8. 3-benzil-2-hidroksiliminometil-1-(m,p-difluorbenzil)imidazolijev bromid (30)

Prema opisanim postupcima iz spoja **9** i 3,4-difluorbenzil-bromida dobiven je kvaterni aldoksim **30**, bezbojna krutina. Postupak 3.6.1. (0,407 g, η = 50 %), postupak 3.6.2. (konverzija je potpuna), postupak 3.6.3. (0,240 g, η = 74 %).

t_f : 125,1 – 127,0 °C.

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ /cm⁻¹: 3100 – 3600 (OH), 2925 (=C-H), 1640 (C=N-OH), 1520 (C=C), 1000 (N-O).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ / ppm: 5,64 (s, 2H, CH₂ bz_l), 5,65 (s, 2H, CH₂ bz_l'), 7,25 – 7,29 (m, 1H, H₂ bz_l'), 7,33 – 7,42 (m, 5H, H₂, H₃, H₄, H₅, H₆ bz_l), 7,48 – 7,58 (m, 2H, H₅ bz_l', H₆ bz_l'), 8,06 (d, $J^{1,2}$ = 1,7 Hz, H₄ im), 8,09 (d, $J^{1,2}$ = 1,7 Hz, H₅ im), 8,69 (s, 1H, CH=NO), 13,25 (s, 1H, NOH).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ / ppm: 50,72 (CH₂ bz_l), 51,66 (CH₂ bz_l'), 117,61 (d, $J^{1,3}$ = 17,9 Hz C₅ bz_l'), 117,86 (d, $J^{1,3}$ = 17,2 Hz C₂ bz_l'), 124,11 (C₄ im), 124,24 (C₅ im), 125,30 (C₆ bz_l'), 127,80 (C₂ bz_l, C₆ bz_l), 128,50 (C₄ bz_l), 128,89 (C₃ bz_l, C₅ bz_l), 131,09 (C₁ bz_l'), 134,50 (C₁ bz_l), 134,96 (C=NO), 136,94 (C₂ im), 149,34 (d, $J^{1,2}$ = 246,8 Hz, C₃, C₄ bz_l').

3.6.9. 3-benzil-2-hidroksiliminometil-1-(m-trifluormetilbenzil)imidazolijev bromid (31)

Prema opisanim postupcima iz spoja **9** i 3-trifluormetilbenzil-bromida dobiven je kvaterni aldoksim **31**, bezbojna krutina. Postupak 3.6.1. (0,491 g, η = 56 %), postupak 3.6.2. (konverzija nije potpuna, 58 %), postupak 3.6.3. (0,119 g, η = 34 %).

t_f : 131,1 – 133,8 °C.

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ /cm⁻¹: 3200 – 3600 (OH), 1630 (C=N-OH), 1510 (C=C), 1330 (C-F), 1000 (N-O).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ / ppm: 5,65 (s, 2H, CH₂ bz_l), 5,75 (s, 2H, CH₂ bz_l'), 7,30 – 7,42 (m, 5H, H₂, H₃, H₄, H₅, H₆ bz_l), 7,62 – 7,66 (m, 2H, H₄ bz_l', H₅ bz_l'), 7,70 – 7,74 (m, 2H, H₂ bz_l', H₆ bz_l'), 8,05 (d, 1H, $J^{1,2} = 1,0$ Hz, H₅ im), 8,09 (d, 1H, $J^{1,2} = 1,0$ Hz, H₄ im), 8,65 (s, 1H, CH=NO), 13,24 (s, 1H, NOH).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ / ppm: 51,21 (CH₂ bz_l'), 51,71 (CH₂ bz_l), 124,29 (C₄ im), 124,36 (C₅ im), 124,54 (d, $J^{1,4} = 3,5$ Hz C₄ bz_l'), 125,26 (d, $J^{1,4} = 3,5$ Hz C₂ bz_l'), 127,73 (C₂ bz_l, C₆ bz_l), 128,50 (C₄ bz_l), 128,89 (C₃ bz_l, C₅ bz_l), 129,46 (d, $J^{1,3} = 31,5$ Hz C₃ bz_l'), 130,06 (C₅ bz_l'), 131,08 (C₆ bz_l'), 134,59 (C₁ bz_l'), 135,00 (C=NO), 136,00 (C₁ bz_l), 137,08 (C₂ im).

3.6.10. 3-benzil-2-hidroksiliminometil-1-(p-trifluormetilbenzil)imidazolijev bromid (32)

Prema opisanim postupcima iz spoja **9** i 4-trifluormetilbenzil-bromida dobiven je kvaterni aldoksim **32**, bezbojna krutina. Postupak 3.6.1. (0,772 g, $\eta = 88$ %), postupak 3.6.2. (konverzija nije potpuna, 78 %), postupak 3.6.3. (0,214 g, $\eta = 61$ %).

t_f : 118,1 – 120,1 °C.

IR (KBr) $\tilde{\nu}$ /cm⁻¹: 3200 – 3600 (OH), 1625 (C=N-OH), 1510 (C=C), 1330 (C-F), 1000 (N-O).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ / ppm: 5,65 (s, 2H, CH₂ bz_l), 5,73 (s, 2H, CH₂ bz_l') 7,31 – 7,45 (m, 5H, H₂, H₃, H₄, H₅, H₆ bz_l), 7,52 (d, 2H, $J^{1,2} = 8,0$ Hz, H₂ bz_l', H₆ bz_l'), 7,79, (d, $J^{1,2} = 8,1$ Hz, H₃ bz_l', H₅ bz_l'), 8,02 (d, 2H, $J^{1,2} = 1,0$ Hz, H₅ im), 8,05 (d, 2H, $J^{1,2} = 1,0$ Hz, H₄ im), 8,67 (s, 1H, CH=NO), 13,08 (s, 1H, NOH).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ / ppm: 51,43 (CH₂ bz_l), 51,77 (CH₂ Bz_l'), 124,32 (C₅ im), 124,49 (C₄ im), 125,74 (d, $J^{1,4} = 3,3$ Hz, C₃ bz_l', C₅ bz_l'), 127,70 (C₂, C₆ bz_l), 128,37 (C₂, C₆ bz_l'), 128,54 (C₄ bz_l), 128,95 (C₃ bz_l, C₅ bz_l), 134,47 (C₁ bz_l'), 135,09 (CH=NO), 137,14 (C₁ bz_l), 139,27 (C₂ im).

3.6.11. 3-hidroksiimino-1-metilkinuklidinijev jodid (33)

Prema opisanim postupcima iz spoja **21** i metil-jodida dobiven je kvaterni ketoksim **33**, bezbojna krutina. Postupak 3.6.1. (0,431 g, $\eta = 77$ %), postupak 3.6.3. (0,143 g, $\eta = 64$ %).

t_f : 271,8 – 274,2 °C.

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ /cm⁻¹: 3225 – 3560 (-OH), 3000 (C-H), 1680 (C=N).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ / ppm: 1,86 – 1,02 (m, 2H, H5b, H7b), 1,06 – 1,19 (2H, m, H5a, H7a), 1,81 (p, $J^{1,2} = 3,1$ Hz, 1H, H4), 3,07 (s, 3H, N-CH₃), 3,44 – 3,53 (m, 2H, H6b, H8b), 3,54 – 3,65 (m, 2H, H6a, H8a), 4,37 (s, 2H, H2a, H2b), 11,12 (s, 1H, NOH).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ / ppm: 23,17 (C5, C7), 26,15 (C4), 51,09 (C-CH₃), 56,27 (C6, C8), 59,13 (C2), 151,17 (C=NO).

HRMS (m/z): izračunato 155,1179 (C₈H₁₅N₂O⁺) dobiveno 155,1181.

3.6.12. 3-hidroksiimino-1-benzilkinuklidinijev bromid (34)

Prema opisanim postupcima iz spoja **21** i benzil-bromida dobiven je kvaterni ketoksim **34**, bezbojna krutina. Postupak 3.6.1. (0,440 g, $\eta = 77$ %), postupak 3.6.3. (0,173 g, $\eta = 70$ %). t_f : 231,3 – 233,1 °C.

IR (ATR) $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$: 3120 – 3560 (-OH), 3090 (C-H Ar), 2965 (C-H), 1620 (C=N).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ / ppm: 1,87 – 1,00 (m, 2H, H5b, H7b), 1,04 – 1,16 (m, 2H, H5a, H7a), 1,78 (t, $J^{1,2} = 3,0$ Hz, 1H, H4), 3,47 – 3,65 (m, 4H, H6b, H8b, H6a, H8a), 4,30 (s, 2H, H2a, H2b), 4,64 (s, 2H, CH₂ bzl), 7,54 (s, 5H, H2 bzl, H3 bzl, H4 bzl, H5 bzl, H6 bzl), 11,12 (s, 1H, NOH).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ / ppm: 23,02 (C5, C7), 26,89 (C4), 54,31 (C6, C8), 56,99 (C2), 65,41 (CH₂ bzl), 127,78 (C1 bzl), 129,55 (C3 bzl, C5 bzl), 130,79 (C4 bzl), 133,52 (C2, C6 bzl), 151,36 (C=NO).

HRMS (m/z): izračunato 231,1492 (C₁₄H₁₉N₂O⁺) dobiveno 231,1497.

3.6.13. 3-hidroksiimino-1-(m-fluorbenzil)kinuklidinijev bromid (35)

Prema opisanim postupcima iz spoja **21** i 3-fluorbenzil-bromida dobiven je kvaterni ketoksim **35**, bezbojna krutina. Postupak 3.6.1. (0,551 g, $\eta = 84$ %), postupak 3.6.3. (0,224 g, $\eta = 85$ %).

t_f : 251,9 – 254,2 °C.

IR (ATR) $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$: 3175 – 3550 (-OH), 3090 (C-H Ar), 2970 (C-H), 1590 (C=N), 1260 (C-F).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ / ppm: 1,87 – 1,01 (m, 2H, H5b, H7b), 1,04 – 1,16 (m, 2H, H5a, H7a), 1,75 – 1,85 (m, 1H, H4), 3,50 – 3,62 (m, 4H, H6a, H8a, H6b, H8b), 4,32 (s, 2H, H2a, H2b), 4,65 (s, 2H, CH₂ bzl), 7,35 – 7,51 (m, 3H, H2, H4, H6 bzl), 7,55 – 7,69 (m, 1H, H5 bzl), 11,12 (s, 1H, NOH).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ / ppm: 23,02 (C5, C7), 26,89 (C4), 54,31 (C6, C8), 56,99 (C2), 65,41 (CH_2 bzl), 118,57 (dd, $J^{1,3} = 21$ Hz, $J^{1,2} = 242$ Hz, C2 bzl, C4 bzl), 129,65 (C6 bzl), 129,69 (d, $J^{1,4} = 8,0$ Hz, C1 bzl), 131,14 (d, $J^{1,4} = 8,1$ Hz, C5 bzl), 150,84 (C=NO), 161,00 (d, $J^{1,2} = 244$ Hz, C3-F bzl).

HRMS (m/z): izračunato 249,1398 ($\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{FN}_2\text{O}^+$) dobiveno 249,1401.

3.6.14. 3-hidroksiimino-1-(p-fluorbenzil)kinuklidinijev bromid (36)

Prema opisanim postupcima iz spoja **21** i 4-fluorbenzil-bromida dobiven je kvaterni ketoksim **36**, bezbojna krutina. Postupak 3.6.1. (0,627 g, $\eta = 95$ %), postupak 3.6.3. (0,227 g, $\eta = 86$ %).

t_f : 245,1 – 246,5 °C.

IR (ATR) $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$: 3200 – 3570 (-OH), 3100 (C-H Ar), 2975 (C-H), 1600 (C=N), 1220 (C-F).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ / ppm: 1,86 – 1,01 (m, 2H, H5b, H7b), 1,03 – 1,17 (m, 2H, H5a, H7a), 1,76 – 1,84 (m, 1H, H4), 3,48 – 3,61 (m, 4H, H6a, H8a, H6b, H8b), 4,29 (s, 2H, H2a, H2b), 4,64 (s, 2H, CH_2 bzl), 7,32 – 7,45 (m, 2H, H3, H5 bzl), 7,53 – 7,68 (m, 2H, H2, H6 bzl), 11,10 (s, 1H, NOH).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ / ppm: 21,99 (C5, C7) 26,96(C4), 53,97 (C6, C8), 56,71 (C2), 65,23 (CH_2 bzl), 116,03 (d, $J^{1,3} = 21,7$ Hz, C3, C5 bzl), 123,72 (C1 bzl), 135,39 (d, $J^{1,4} = 8,8$ Hz, C2, C6 bzl), 150,81 (C=NO), 163,20 (d, $J^{1,2} = 247,7$ Hz, C4-F bzl).

HRMS (m/z): izračunato 249,1398 ($\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{FN}_2\text{O}^+$) dobiveno 249,1403.

3.6.15. 3-hidroksiimino-1-(m,p-difluorbenzil)kinuklidinijev bromid (37)

Prema opisanim postupcima iz spoja **21** i 3,4-difluorbenzil-bromida dobiven je kvaterni ketoksim **37**, bezbojna krutina. Postupak 3.6.1. (0,572 g, $\eta = 83$ %), postupak 3.6.3. (0,237 g, $\eta = 86$ %).

t_f : 241,1 – 244,0 °C.

IR (ATR) $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$: 3165 – 3610 (-OH), 3095 (C-H Ar), 2965 (C-H), 1610 (C=N), 1290 (C-F).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ / ppm: 1,86 – 1,01 (m, 2H, H5b, H7b), 1,04 – 1,15 (m, 2H, H5a, H7a), 1,74 – 1,87 (m, 1H, H4), 3,45 – 3,69 (m, 4H, H6a, H8a, H6b, H8b), 4,31 (s, 2H, H2a, H2b), 4,65 (s, 2H, CH_2 bzl), 7,38 – 7,51 (m, 1H, H2 bzl), 7,58 – 7,78 (m, 2H, H5, H6 bzl), 11,16 (s, 1H, NOH).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ / ppm: 23,00 (C5, C7) 26,89(C4), 54,19 (C6, C8), 56,85 (C2), 64,84 (CH_2 bzl), 118,19 (d, $J^{1,3} = 17,5$ Hz, C2 bzl), 121,16 (d, $J^{1,3} = 17,5$ Hz, C5 bzl), 124,88 (C1 bzl), 130,60 (C6 bzl), 149,29 (dd, $J^{1,2} = 246,6$ Hz, $J^{1,4} = 13,61$ Hz, C4-F bzl), 150,70 (dd, $J^{1,2} = 249,6$ Hz, $J^{1,4} = 13,2$ Hz, C3-F bzl), 150,79 (C=NO).

HRMS (m/z): izračunato 267,1304 ($\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}^+$) dobiveno 267,1307.

3.6.16. 3-hidroksiimino-1-(m-trifluormetilbenzil)kinuklidinijev bromid (38)

Prema opisanim postupcima iz spoja **21** i 3-trifluormetilbenzil-bromida dobiven je kvaterni ketoksim **38**, bezbojna krutina. Postupak 3.6.1. (0,680 g, $\eta = 91$ %), postupak 3.6.3. (0,232 g, $\eta = 77$ %).

t_f : 238,1 – 239,9 °C.

IR (ATR) $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$: 3165 – 3630 (-OH), 3090 (C-H Ar), 2970 (C-H), 1620 (C=N), 1120 (C-F).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ / ppm: 1,88 – 1,00 (m, 2H, H5b, H7b), 1,04 – 1,16 (m, 2H, H5a, H7a), 1,79 (t, $J^{1,2} = 1,9$ Hz, 1H, H4), 3,50 – 3,65 (m, 4H, H6a, H8a, H6b, H8b), 4,34 (s, 2H, H2a, H2b), 4,76 (s, 2H, CH_2 bzl), 7,76 – 7,82 (m, 1H, H6 bzl), 7,86 – 7,90 (m, 1H, H4 bzl), 7,91 – 7,98 (m, 2H, H2, H5 bzl), 11,09 (s, 1H, NOH).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ / ppm: 23,51 (C5, C7), 27,39 (C4), 54,73 (C6, C8), 57,45 (C2), 65,70 (CH_2 bzl), 125,72 (CF_3), 127,59 (C4 bzl), 129,17 (C1 bzl), 130,04 (C2 bzl), 130,27 (C3 bzl), 130,74 (C5 bzl), 137,74 (C6 bzl), 151,28 (C=NO).

HRMS (m/z): izračunato 299,1366 ($\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}^+$) dobiveno 299,1371.

3.6.17. 3-hidroksiimino-1-(p-trifluorometilbenzil)kinuklidinijev bromid (39)

Prema opisanim postupcima iz spoja **21** i 4-trifluormetilbenzil-bromida dobiven je kvaterni ketoksim **39**, bezbojna krutina. Postupak 3.6.1. (0,601 g, $\eta = 79$ %), postupak 3.6.3. (0,243 g, $\eta = 81$ %).

t_f : 238,4 – 239,8 °C.

IR (ATR) $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$: 3180 – 3625 (-OH), 3090 (C-H Ar), 2970 (C-H), 1625 (C=N), 1125 (C-F).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ / ppm: 1,86 – 1,00 (m, 2H, H5b, H7b), 1,04 – 1,16 (m, 2H, H5a, H7a), 1,76 – 1,84 (m, 1H, H4), 3,50 – 3,65 (m, 4H, H6a, H8a, H6b, H8b), 4,34 (s, 2H, H2a, H2b), 4,73 (s, 2H, CH_2 bzl), 7,75 – 7,84 (m, H2, H6 bzl), 7,89 – 7,99 (m, H3, H5 bzl), 11,09 (s, NOH).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ /ppm: 23,50 (C5, C7), 27,35 (C4), 54,78 (C6, C8), 57,48 (C2), 65,75 (CH_2 bzl), 126,41 (C2, C6 bzl), 130,98 (CF3), 131,31 (C4 bzl), 134,50 (C3, C5 bzl), 151,28 (C=NO).

HRMS (m/z): izračunato 299,1366 ($\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}^+$) dobiveno 299,1370.

3.7. PRIPRAVA KARBAMATA OKSIMA

U suhom THF-u pripremi se suspenzija NaH (1,9 mmol) u atmosferi argona, te se ohladi na ledenoj kupelji. Postupno se doda oksim **9** (1 mmol) otopljen u THF-u. Sadržaj tikvice se miješa na ledenoj kupelji 1 sat nakon čega se doda odgovarajući karbamoil-klorid ili fenil-izocijanat (1 mmol). Reakcijska smjesa miješa se još 1 sat. Po završetku reakcije u smjesu se doda nekoliko kapi metanola kako bi se uklonio neizreagirani NaH. Reakcijska smjesa se upari, doda se zasićena vodena otopina NaCl te se ekstrahira s klorformom (4 puta po 10 mL). Organski ekstrakti se osuše na bezvodnom Na_2CO_3 i filtriraju. Nakon uparavanja kloroforma, doda se *n*-heksan do nestanka obojenja taloga. Talog se zatim filtrira i ispere još nekoliko puta s *n*-heksanom.

3.7.1. O-(*N,N*-dimetilkarbamoil)-1-benzilimidazol-2-karbaldehid-oksim (**40**)

Prema navedenom općem postupku za pripravu karbamata iz oksima **9** i *N,N*-dimetilkarbamoil-klorida pripremljen je karbamat **40**, bezbojna krutina (0,111 g, $\eta = 41\%$).

$t_t = 105,3 - 106,5$ °C

IR (ATR) $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$: 3130, 3050 (C-H Ar), 2930 (C-H), 1730 (C=O), 1620 (C=N), 1390 (C-N).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ /ppm: 1,92 (s, 3H, N- CH_3), 1,94 (s, 3H, N- CH_3), 5,58 (s, 2H, CH_2 bzl), 7,18 (d, $J^{1,2} = 1,0$ Hz, 1H, H4), 7,27 – 7,40 (m, 5H, H2, H3, H4, H5, H6 bzl), 7,62 (d, $J^{1,2} = 0,8$ Hz, 1H, H5), 8,54 (s, 1H, CH=N).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ /ppm: 37,52 (N-(CH_3) $_2$), 49,80 (CH_2 bzl), 121,54 (C4 im), 128,08 (C2, C6 bzl), 128,20 (C4 bzl), 129,02 (C3, C5 bzl), 129,44 (C4 im), 137,64 (C1 bzl).

3.7.2. O-(*N,N*-difenilkarbamoil)-1-benzilimidazol-2-karbaldehid-oksim (**41**)

Prema navedenom općem postupku za pripravu karbamata iz oksima **9** i *N,N*-difenilkarbamoil-klorida pripremljen je karbamat **41**, bezbojna krutina (0,109 g, $\eta = 38\%$).

$t_t = 120,5 - 122,9$ °C

IR (ATR) $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$: 3100 (C-H Ar), 3020 (C-H), 1745 (C=O), 1610 (C=N), 1310 (C-N).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ/ppm : 5,57 (s, 2H, CH₂ *bzl*), 7,19 (d, $J^{1,2} = 1,0$ Hz, 1H, H4 *im*), 7,27 – 7,45 (m, 15H, svi aromatski H), 7,62 (s, 1H, H5 *im*), 8,23 (s, 1H, CH=N).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ/ppm : 50,45 (CH₂ *bzl*), 117,16 (C4 *im*), 126,29 (C4 *bzl*), 127,30 (C4 *bzl'*), 127,67 (C2, C6 *bzl'*), 128,23 (C2, C6 *bzl*), 129,03 (C3, C5 *bzl*), 129,67 (C3, C5 *bzl'*) 131,27 (C4 *im*), 137,57 (C1 *bzl*), 142,32 (C1 *bzl'*), 148,32 (C=NO), 152,44 (C=O).

3.7.3. O-(*N*-fenilkarbamoil)-1-benzilimidazol-2-karbaldehid-oksim(**42**)

Prema navedenom općem postupku za pripravu karbamata iz oksima **9** i *N,N*-difenilkarbamoil-klorida pripravljen je karbamat **42**, bezbojna krutina (0,158 g, $\eta = 48$ %).

$t_t = 134,1 - 159,6$ °C

IR (ATR) $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$: 3190, 3055 (C-H Ar), 2975 (C-H), 1760 (C=O), 1600 (C=N), 1315 (C-N).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ/ppm : 5,63 (s, 2H, CH₂ *bzl*), 7,03 – 7,09 (m, 1H, H4 *ph*), 7,21 (d, $J^{1,2} = 1,0$ Hz, 1H, H4 *im*), 7,28 – 7,37 (m, 7H, H2, H3, H4, H5, H6 *bzl*, H3, H5 *ph*), 7,51 (dd, $J^{1,2} = 8,4$ Hz, $J^{1,3} = 1,0$ Hz, 2H, H2, H6 *ph*) 7,64 – 7,65 (m, 1H, H5 *im*), 8,50 (s, 1H, CH=N).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ/ppm : 50,04 (CH₂ *bzl*), 121,54 (C4 *im*), 128,08 (C2, C6 *bzl*), 128,20 (C4 *bzl*), 129,02 (C3, C5 *bzl*), 129,44 (C4 *im*), 137,64 (C1 *bzl*).

3.8. PRIPRAVA α -ACILAMINO-AMIDA UGIJEVOM VIŠEKOMPONENTNOM REAKCIJOM

3.8.1. Opći postupak priprave α -acilamino-amida klasičnom sintezom

Karboksilna kiselina (1 mmol), benzilamin (1 mmol), paraformaldehid ili aceton (1 mmol) i odgovarajući izocijanid (1 mmol) miješaju se u metanolu 24 sata na sobnoj temperaturi. Metanol se upari na rotacijskom uparivaču, doda se zasićena vodena otopina NaCl, te se ekstrahira s kloroformom (3 puta po 20 mL). Organski sloj se odvoji i suši nad bezvodnim Na₂SO₄. Produkt je pročišćen kromatografijom na stupcu silikagela s kloroformom kao eluensom koji je stupnjevito zamjenjivan sa sustavom otapala kloroform : metanol = 9 : 1.

3.8.2. Opći postupak pripreve α -acilamino-amida mehanokemijskom sintezom

U posudice za mljevenje doda se karboksilna kiselina (0,2 mmol), benzilamin 0,2 mmol), paraformaldehid/ aceton (0,2 mmol) i odgovarajući izocijanid (0,2 mmol) te 30 μ L metanola. Reakcije su mljevene 15 sati u kugličnom mlinu. Metanol se upari na rotacijskom uparivaču, doda se zasićena vodena otopina NaCl, te se ekstrahira s kloroformom (3 puta po 20 mL). Organski sloj se odvoji i suši nad bezvodnim Na₂SO₄ te filtrira. Produkt je pročišćen kromatografijom na stupcu silikagela s kloroformom kao eluensom koji je stupnjevito zamjenjivan sa sustavom otapala kloroform : metanol = 9 : 1.

3.8.3. Opći postupak pripreve α -acilamino-amida sintezom potpomognutom mikrovalnim zračenjem

Karboksilna kiselina (0,5 mmol), benzilamin (0,5 mmol), paraformaldehid/ aceton (0,5 mmol) i odgovarajući izocijanid (0,5 mmol) miješaju se u metanolu 1 – 5 min na 140 °C. Reakcije u kojima je korišten aceton su provedene na način da su se prvo 2 minute uz zagrijavanje miješali aceton i benzilamin, te su naknadno dodani izocijanid i karboksila kiselina. Metanol se upari na rotacijskom uparivaču, doda se zasićena vodena otopina NaCl, te se ekstrahira s kloroformom (3 puta po 20 mL). Organski sloj se odvoji i suši nad bezvodnim Na₂SO₄ te filtrira. Produkt je pročišćen kromatografijom na stupcu silikagela s kloroformom kao eluensom koji je stupnjevito zamjenjivan sa sustavom otapala kloroform : metanol = 9 : 1.

3.8.4. N-benzil-N-[2-(*tert*-butilamino)-2-oksoetil]piridin-2-karboksamid (**43**)

Prema opisanim općim postupcima iz 2-pikolinske kiseline, formaldehida, benzilamina i *tert*-butil-izocijanida pripremljen je α -acilamino-amid **43**, bezbojno ulje. Postupak 3.8.1. (152 mg, η = 48 %), postupak 3.8.2. (39 mg, η = 63 %), postupak 3.8.3. (84 mg, η = 58 %).

IR (ATR) $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$: 3300 (N-H), 2965 (C-H), 1630 (C=O), 1450 (C-N).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ / ppm: 1,12, 1,25 (s, 9H, *tBu*), 3,87, 3,91 (s, 2H, CH₂¹), 4,58, 4,66 (s, 2H, CH₂ *bzl*), 7,27 – 7,62 (m, 7H, H2, H3, H4, H5, H6 *bzl*, H5 *py*, NH), 7,61 (d, $J^{1,2}$ = 7,7 Hz, 1H, H2 *py*), 7,89 – 7,94 (m, 1H, H3 *py*), 8,54 – 8,59 (s, 1H, H6 *py*).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ / ppm: 28,77 (C(CH₃)₃), 49,99 (CH₂¹), 51,66 (CH₂ *bzl*), 124,07 (C3 *py*), 125,05 (C5 *py*), 128,16 (C4 *bzl*), 128,27 (C2, C6 *bzl*), 128,97 (C3, C5 *bzl*),

137,33 (C1 *bzl*), 137,71 (C4 *py*), 148, 32 (C6 *py*), 154,59 (C2 *py*), 167, 39 (C=O *py*) 169,49 (C=O *tBu*).

HRMS (m/z): izračunato 354,2137 (C₂₁H₂₈N₃O₂⁺), dobiveno 354,2172.

3.8.5. N-benzil-N-[2-(tert-butilamino)-3-okso-2-metilprop-2-il]piridin-2-karboksamid (**44**)

Prema opisanom postupku 3.8.3. iz 2-pikolinske kiseline, acetona, benzilamina i *tert*-butil-izocijanida pripremljen je α -acilamino-amid **44**, narančasta krutina (40 mg $\eta = 24$ %).

*t*_i: 161,4 – 164,5 °C.

IR (ATR) $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$: 3300 (N-H), 2965 (C-H), 1635 (C=O), 1445 (C-N).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ / ppm: 1,22, 1,30 (s, 6H, (CH₃)₂), 1,25, 1,26 (s, 9H, *tBu*), 4,29, 4,67 (s, 2H, CH₂ *bzl*), 7,21 – 7,45 (m, 7H, H₂, H₃, H₄, H₅, H₆ *bzl*, H₅ *py*, NH), 7,56 (d, $J^{1,2} = 7,8$ Hz, 1H, H₂ *py*), 7,84, 7,90 (d i t, 1H, $J^{1,2} = 7,8$ Hz, $J^{1,3} = 1,0$ Hz H₃ *py*), 8,13 – 8,15, 8,53 – 8,57 (m, 1H, H₆ *py*).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ / ppm: 24,34 (C(CH₃)₂), 28, 90, 29,01 (C(CH₃)₃), 49,70, 50,45 (CH₂ *bzl*), 63,36 (C(CH₃)₂), 122,86 (C₃ *py*), 124,79 (C₅ *py*), 127,34, 127,69 (C₂, C₆ *bzl*), 127,61, 128,82 (C₃, C₅ *bzl*), 127,69 (C₄ *bzl*), 137,81 (C₄ *py*), 139,51 (C₁ *bzl*), 148, 96 (C₆ *py*), 155,81 (C₂ *py*), 169,60 (C=O *py*) 173,20 (C=O *tBu*).

HRMS (m/z): izračunato 326,1824 (C₁₉H₂₃N₃O₂⁺), dobiveno 326,1816.

3.8.6. N-benzil-N-[2-(morfolinoetilamino)-2-oksoetil]piridin-2-karboksamid (**45**)

Prema opisanom postupku 3.8.3. iz 2-pikolinske kiseline, formaldehida, benzilamina i 2-morfolinoetil-izocijanida pripremljen je α -acilamino-amid **45**, bezbojna krutina (269 mg, $\eta = 54$ %).

*t*_i: 110,4 – 111,6 °C.

IR (ATR) $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$: 3300 (N-H), 2930, 2820 (C-H, C=H), 1640 (C=O), 1455 (C-N), 1115 (C-O).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ / ppm: 1,21 – 1,36 (m, 6H, CH₂⁴, H_{2a}, b, H_{4a}, b *morph*), 3,07 – 3,25 (m, 2H, CH₂³), 3,50 – 3,51 (m, 4H, H_{3a}, b, H_{5a}, b *morph*), 3,90, 3,98 (s, 2H, CH₂¹), 4,63, 4,67 (s, 2H, CH₂ *bzl*), 7,27 – 7,41 (m, 5H, H₂, H₃, H₄, H₅, H₆ *bzl*), 7,45 – 7,51 (m, 1H, H₅ *py*), 7,65, (dd, $J^{1,2} = 7,7$ Hz, $J^{1,3} = 1,0$ Hz, 1H, NH), 7,80 – 7,87 (m, 1H, H₄ *py*), 7,90 – 7,97, (m, H₃ *py*), 8,52 – 8,62 (m, 1H, H₆ *py*).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ / ppm: 36,21 (CH_2^2), 47,67, 49,62 (CH_2 bzl), 51,15, 51,95, (CH_2^1), 53,60, 53,67 (C2, C6 morph), 57,60, 57,69 (CH_2^3), 66,59 (C3, C5 morph), 123,94, 124,12 (C3 py), 125,18, 125,30 (C4 py), 127,76 (C4 bzl), 128,20, 128,28 (C2, C6 bzl), 128,95, 129,02 (C3, C5 bzl), 137,22, 137,48 (C1 bzl), 137,83, 137,91 (C4 py), 148,40, 148,74 (C6 py), 154,28, 154,35 (C2 py), 167,70, 168,11 (C=O py), 169,06, 169,32 (C=O morph).

HRMS (m/z): izračunato 383,2038 ($\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_3^+$), dobiveno 383,2073.

3.8.7. N-benzil-N-[2-(morfolinoetilamino)-3-okso-2-metilprop-2-il]piridin-2-karboksamid (46)

Prema opisanom postupku 3.8.3. iz 2-pikolinske kiseline, acetona, benzilamina i 2-morfolinoetil-izocijanida pripravljen je α -acilamino-amid **46**, narančasta krutina (120 mg, $\eta = 29\%$).

t_f : 120,1 – 123,8 °C.

IR (ATR) $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$: 3300 (N-H), 2950, 2855, 2810 (C-H, C=H), 1645 (C=O), 1400 (C-N), 1155 (C-O).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ / ppm: 1,31 (s, 6H, (CH_3) $_2$), 1,28 – 1,40 (m, 6H, CH_2^4 , H2a, b, H4a, b morph), 3,14 – 3,23 (m, 2H, CH_2^3), 3,50 – 3,54 (m, 4H, H3a, b, H5a, b morph), 4,63, 4,70 (s, 2H, CH_2 bzl), 7,20 – 7,27 (m, 7H, H2, H3, H4, H5, H6 bzl, H5 py, NH), 7,61 (d, $J^{1,2} = 7,7$ Hz, 1H, H2 py), 7,88 (td, $J^{1,2} = 7,7$ Hz, $J^{1,3} = 1,7$ Hz 1H, H3 py), 8,48 – 8,52 (s, 1H, H6 py).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ / ppm: 23,81 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 34,37, 36,21 (CH_2^2), 47,67, 49,62 (CH_2 bzl), 53,67 (C2, C6 morph), 57,60, 57,68 (CH_2^3), 61,94 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 66,59 (C3, C5 morph), 123,14, (C3 py), 124,85 (C5 py), 127,47 (C4 bzl), 127,62 (C2, C6 bzl), 128,68 (C3, C5 bzl), 137,63 (C4 py), 139,61 (C1 bzl), 148,74 (C6 py), 155,61, (C2 py), 169,47, (C=O py), 173,99 (C=O morph).

HRMS (m/z): izračunato 411,2288 ($\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_3^+$), dobiveno 411,2385.

3.8.8. N-benzil-N-[2-(cikloheksilamino)-2-oksoetil]piridin-2-karboksamid (47)

Prema opisanom postupku 3.8.3. iz 2-pikolinske kiseline, formaldehida, benzilamina i cikloheksil-izocijanida pripravljen je α -acilamino-amid **47**, bezbojna krutina (101 mg, $\eta = 36\%$).

t_f : 138,4 – 140,0 °C.

IR (ATR) $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$: 3315 (N-H), 2935, 2855 (C-H, C=H), 1635 (C=O), 1455 (C-N).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ / ppm: 0,96 – 1,30 (m, 5H, Chex), 1,46 – 1,79 (m, 5H, Chex), 3,37 – 3,61 (m, 1H, Chex), 3,88, 3,95 (s, 2H, CH_2^1), 4,61, 4,67 (s, 2H, CH_2 bzl), 7,25 – 7,40 (m, 5H, H2, H3, H4, H5, H6 bzl), 7,45 – 7,51 (m, 1H, H5 py), 7,61, (d, $J^{1,2} = 7,7$ Hz, 1H, NH), 7,67, 7,75 (d, 1H, $J^{1,2} = 7,7$ Hz, H3 py), 7,89 – 7,96, (m, H4 py), 8,54, 8,58 (d, $J^{1,2} = 4,4$ Hz, 1H, H6 py).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ / ppm: 24,82, 24,94 (C3, C5 Chex), 25,58, 25,65 (C4 Chex), 31,66, 31,88 (C2, C6 Chex), 47,45, 49,89 (CH_2^1), 47,90, 48,02 (C1 Chex), 51,17, 51,95 (CH_2 bzl), 123,84, 124,85 (C3 py), 125,08, 125,23 (C5 py), 127,71, 128,28 (C2, C6 bzl), 127,92, 128,15 (C4 bzl), 128,98 (C3, C5 bzl), 137,30, 137,60 (C1 bzl), 137,73, 137,90 (C4 py), 148,36, 148,76 (C6 py), 154,40, 154,50, (C2 py), 166,61, 167,06, (C=O py), 169,04, 169,41 (C=O Chex).

HRMS (m/z): izračunato 352,1917 ($\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_2^+$), dobiveno 352,1916.

3.8.9. N-benzil-N-[2-(tosilmetilamino)-2-oksoetil]piridin-2-karboksamid (**48**)

Prema opisanom postupku 3.8.3. iz 2-pikolinske kiseline, formaldehida, benzilamina i *p*-toluensulfonilmetil-izocijanida pripremljen je α -acilamino-amid **48**, bezbojna krutina (150 mg, $\eta = 40$ %).

t_i : 68,0 – 69,9 °C.

IR (ATR) ν/cm^{-1} : 3300 (N-H), 3030, 2850 (C-H, C=H), 1700 (C=O), 1450 (C-N), 1140 (S=O).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,41 (s, 3H, CH_3), 3,86, 4,04 (s, 2H, CH_2^1), 4,44, 4,46 (s, 2H, CH_2 bzl), 4,66, 4,74 (d, $J^{1,2} = 6,5$ Hz, 2H, CH_2^3), 7,20 – 7,44 (m, 7H, H2, H3, H4, H5, H6 bzl, H3, H5 bzl'), 7,46 – 7,53 (m, 1H, H5 py), 7,56 – 7,61, (m, 1H, H4 py), 7,36, 7,66 (d, $J^{1,2} = 8,3$ Hz, 2H, H2, H6 bzl'), 7,93 (td, $J^{1,2} = 7,7$ Hz, $J^{1,3} = 1,7$ Hz, 1H, NH), 8,52 – 8,59 (m, H3 py), 8,97 – 8,99 (m, 1H, H6 py).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ / ppm: 21,60 (CH_3), 47,13, 49,42 (CH_2^1), 50,57, 51,85 (CH_2 bzl), 60,45, 60,56 (CH_2^2) 123,97, 124,28 (C3 py), 125,40 (C5 py), 127,84, 128,14 (C2, C6 bzl), 128,03, 128,09 (C4 bzl), 128,87, 129,10 (C2, C6 ts), 129,01 (C3, C5 bzl), 130,19, 130,24 (C3, C5 ts), 134,92, 134,97 (C1 ts), 137,04, 137,22 (C1 bzl), 137,92, 137,90 (C4 py), 145,09, 145,12 (C4 ts), 148,35, 148,73 (C6 py), 153,80, 153,97, (C2 py), 168,15, (C=O py), 168,61, 168,94 (C=O ts).

HRMS (m/z): izračunato 438,1413 ($\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2^+$), dobiveno 438,1476.

3.8.10. (2E)-N-benzil-N-[2-(tert-butilamino)-2-oksoetil]-3-(imidazol-4-il)akrilamid (**49**)

Prema opisanim općim postupcima iz (2E)-3-(imidazol-4-il)propen-kiseline, formaldehida, benzilamina i *tert*-butil-izocijanida pripremljen je α -acilamino-amid **49**, bezbojno ulje. Postupak 3.8.1. (234 mg, $\eta = 56\%$), postupak 3.8.2. (16 mg, $\eta = 27\%$), postupak 3.8.3. (42 mg, $\eta = 39\%$).

IR (ATR) $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$: 3300 (N-H), 3030, 2850 (C-H, C=H), 1700 (C=O), 1450 (C-N).

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ/ppm : 1,23, 1,24 (s, 9H, *tBu*), 3,84, 3,94 (s, 2H, CH₂²), 4,55, 4,70 (s, 2H, CH₂ *bzl*), 7,22 – 7,61 (m, 10H, H₂, H₃, H₄, H₅, H₆ *bzl*, H₄ *im*, NH, CH=, =CH).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ/ppm : 28,90, 29,02 (C(CH₃)₃), 50,38 (CH₂¹), 55,38 (CH₂ *bzl*), 113,93 (=CH), 114,58 (CH=), 127,174, 127,45, (C₄ *bzl*), 127,75, 128,23 (C₂, C₆ *bzl*), 128,84, 129,13 (C₃, C₅ *bzl*), 138,47 (C₁ *bzl*), 167,06, 167,78 (C=O *im*).

HRMS (m/z): izračunato 341,1933 (C₁₉H₂₅N₄O₂⁺), dobiveno 341,1972.

3.8.11. (2E)-N-benzil-N-[2-(morfolinoetilamino)-2-oksoetil]-3-(imidazol-4-il)akrilamid (**50**)

Prema opisanom postupku 3.8.3. iz (2E)-3-(imidazol-4-il)propen-kiseline, formaldehida, benzilamina i 2-morfolinoetil-izocijanida pripremljen je α -acilamino-amid **50**, bezbojna krutina (78 mg, $\eta = 29\%$).

*t*_f: 68,0 – 71,9 °C.

IR (ATR) $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$: 3315 (N-H), 2935, 2855 (C-H, C=H), 1650 (C=O), 1405 (C-N).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ/ppm : 2,31 – 2,42 (m, 6H, CH₂⁴, H_{2a}, b, H_{4a}, b *moprh*), 3,49 – 3,59 (m, 6H, CH₂³, H_{3a}, b, H_{5a}, b *moprh*), 3,93, 3,99 (s, 2H, CH₂¹), 4,58, 4,73 (s, 2H, CH₂ *bzl*), 7,22 – 7,51 (8H, =CH, CH=, H₂, H₃, H₄, H₅, H₆ *bzl*, H₅ *im*), 7,67 – 7,75 (m, 1H, H₂ *im*), 7,74 – 7,81, 7,98 – 8,04 (m, 1H, NH).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ/ppm : 36,30, 36,40 (CH₂²), 49,29, 49,92 (CH₂ *bzl*), 50,01, 51,82 (CH₂¹), 53,65, 53,70 (C₂, C₆ *morph*), 57,68 (CH₂³), 66,64 (C₃, C₅ *morph*), 113,90 (=CH), 114,36 (CH=), 127,18 (C₄ *bzl*), 127,52, 128,88 (C₂, C₆ *bzl*), 127,77, 128,85 (C₃, C₅ *bzl*), 128, 81 (C₅ *im*), 137,79 (C₂ *im*), 138,12, 138,26 (C₁ *bzl*), 167,13, 167,29 (C=O *im*), 168,37, 168,53 (C=O, *morph*).

HRMS (m/z): izračunato 398,2147 (C₂₁H₂₈N₅O₃⁺), dobiveno 398,2180.

3.8.12. (2E)-N-benzil-N-[2-(cikloheksilamino)-2-oksoetil]-3-(imidazol-4-il)akrilamid (**51**)

Prema opisanom postupku 3.8.3. iz (2E)-3-(imidazol-4-il)propen-kiseline, formaldehida, benzilamina i cikloheksil-izocijanida pripremljen je α -acilamino-amid **51**, bezbojna krutina (157 mg, $\eta = 41\%$).

t_f : 127,0 – 130,5 °C.

IR (ATR) $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$: 3315 (N-H), 2935, 2855 (C-H, C=H), 1650 (C=O), 1405 (C-N).

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ / ppm: 1,07 – 1,33 (m, 5H, Chex), 1,49 – 1,79 (m, 5H, Chex), 3,53 (s, 1H, Chex), 3,91, 3,96 (s, 2H, CH₂¹), 4,56, 4,72 (s, 2H, CH₂ bzl), 6,85, 6,97 (d, $J^{1,2} = 14,8$ Hz, 1H, =CH) 7,19 – 7,48 (m, 7H, H₂, H₃, H₄, H₅, H₆ bzl, H₄ im, CH=), 7,45 – 7,51 (m, 1H, H₅ im), 7,66 – 7,91 (m, 2H, H₂ im, NH), 11,38 (1H, NH im).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ / ppm: 24,92, 25,02 (C₃, C₅ Chex), 25,64 (C₄ Chex), 31,79, 31,89 (C₂, C₆ Chex), 48,01, 48,12 (C₁ Chex), 49,05, 49,97 (CH₂¹), 50,02, 51,85 (CH₂ bzl), 114,05 (=CH), 114,65 (CH=), 127,17, 127,48, (C₄ bzl), 127,74, 128,23 (C₂, C₆ bzl), 128,85, 129,13 (C₃, C₅ bzl), 137, 71 (C₅ im), 137,83 (C₂ im), 138,18, 138,30 (C₁ bzl), 167,06, 167,28 (C=O im), 167,35, 167,48 (C=O Chex).

HRMS (m/z): izračunato 368,2147 (: C₂₁H₂₇N₄O₂⁺), dobiveno 368,2158.

3.8.13. N-benzil-N-[2-(tert-butilamino)-2-oksoetil]tenoilamid (**52**)

Prema opisanim općim postupcima iz tiofen-2-karboksilne kiseline, formaldehida, benzilamina i tert-butil-izocijanida pripremljen je α -acilamino-amid **52**, narančasta krutina. Postupak 3.8.1. (147 mg, $\eta = 43\%$), postupak 3.8.2. (24 mg, $\eta = 46\%$), postupak 3.8.3. (84 mg, $\eta = 49\%$).

t_f : 99,1 – 103,0 °C.

IR (ATR) $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$: 3300 (N-H), 2965 (C-H), 1630 (C=O), 1450 (C-N).

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ / ppm: 1,25 (s, 9H, tBu), 3,95 (s, 2H, CH₂¹), 4,62, 4,78 (s, 2H, CH₂ bzl), 7,10 (s, 1H, H₄ tio), 7,26 – 7,45 (m, 7H, H₂, H₃, H₄, H₅, H₆ bzl, H₅ tio, NH), 7,77 (dd, $J^{1,2} = 5,0$ Hz, $J^{1,3} = 1,0$ Hz, 1H, H₃ tio).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ / ppm: 28,91 (C(CH₃)₃), 50,79 (CH₂ bzl), 127,75 (C₂, C₆ bzl), 128,37 (C₃ tio), 128,73 (C₄ tio), 129,16 (C₃, C₅ bzl), 130,53 (C₄ tio), 137,50 (C₁ bzl), 164,63 (C=O tio), 167,38 (C=tBu).

HRMS (m/z): izračunato 331,1473 (C₁₈H₂₃N₂O₂S⁺), dobiveno 331,1436.

3.8.14. N-benzil-N-[2-(morfolinoetilamino)-2-oksoetil]tenoilamid (**53**)

Prema opisanom postupku 3.8.3. iz tiofen-2-karboksilne kiseline, formaldehida, benzilamina i morfolinoetil-izocijanida pripremljen je α -acilamino-amid **53**, smeđe ulje (166 mg $\eta = 51$ %).

IR (ATR) $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$: 3305 (N-H), 2935, 2855, 2810 (C-H, C=H), 1660 (C=O), 1430 (C-N), 1115 (C-O).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ / ppm: 1,32 – 1,42 (m, 6H, CH₂³, H2a, b, H4a, b *morph*), 3,17 – 3,27 (m, 2H, CH₂²), 3,54 – 3,58 (m, 4H, H3a, b, H5a, b *morph*), 3,99 (s, 2H, CH₂²), 3,78 (s, 2H, CH₂¹), 4,64, 4,68 (s, 2H, CH₂ *bzl*), 7,09 (s, 1H, H4 *tio*), 7,27 – 7,45 (m, 6H, H5 *tio*, H2, H3, H4, H5, H6 *bzl*), 7,78, (dd, $J^{1,2} = 5,1$ Hz, $J^{1,3} = 0,9$ Hz, 1H, NH), 7,88 – 8,16 (m, 1H, H3 *tio*).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ / ppm: 36,28 (CH₂²), 53,67 (CH₂ *bzl*), 57,21 (C2, C6 *morph*), 57,72, (CH₂³), 66,63 (C3, C5 *morph*), 127,76 (C4 *bzl*), 127,81 (C2, C6 *bzl*), 128,68 (C3, C5 *bzl*), 139, 61 (C1 *bzl*), 169,47, 173,99 (C=O *morph*).

HRMS (m/z): izračunato 388,1684 (C₂₀H₂₇N₃O₃S⁺), dobiveno 388,1685.

3.8.15. N-benzil-N-[2-(morfolinoetilamino)-3-okso-2-metilprop-2-il]tenoilamid (**54**)

Prema opisanom postupku 3.8.3. iz tiofen-2-karboksilne kiseline, acetona, benzilamina i morfolinoetil-izocijanida pripremljen je α -acilamino-amid **54**, bezbojno ulje (166 mg, $\eta = 51$ %).

IR (ATR) $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$: 3300 (N-H), 2935, 2855, 2805 (C-H, C=H), 1650 (C=O), 1430 (C-N), 1110 (C-O).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ / ppm: 1,33 – 1,35 (m, 6H, CH₂³, H2a, b, H4a, b *morph*), 3,13 – 3,23 (m, 2H, CH₂²), 3,45 – 3,51 (m, 4H, H3a, b, H5a, b *morph*), 4,99 (s, 2H, CH₂ *bzl*), 7,00 (dd, $J^{1,2} = 5,1$ Hz, $J^{1,3} = 0,9$ Hz, 1H, H4 *tio*), 7,20 – 7,26 (m, 2H, H2, H6 *bzl*), 7,27 – 7,37 (m, 1H, H4 *bzl*), 7,41 (t, $J^{1,2} = 7,6$ Hz, 2H, H3, H5 *bzl*), 7,49 – 7,53 (m, 2H, H5 *tio*, NH), 7,70 – 7,73 (m, 1H, H3 *tio*).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ / ppm: 24,22 (C(CH₃)₂), 36,58 (CH₂²), 53,64 (CH₂ *bzl*), 57,47 (C2, C6 *morph*), 57,72, (CH₂³), 66,56 (C3, C5 *morph*), 126,80 (C2, C6 *bzl*), 127,55 (C4 *bzl*), 127,71 (C3 *tio*), 128,46 (C4 *tio*), 129,11 (C3, C5 *bzl*), 130,86 (C5 *tio*), 139, 73 (C1 *bzl*), 140,18 (C2 *tio*), 164,89 (C=O *tio*), 174,18 (C=O *morph*).

HRMS (m/z): izračunato 416,1997 (C₂₀H₂₇N₃O₃S⁺), dobiveno 416,2008.

3.8.16. N-benzil-N-[2-(cikloheksilamino)-2-oksoetil]tenoilamid (55)

Prema opisanom općem postupku iz tiofen-2-karboksilne kiseline, formaldehida, benzilamina i cikloheksil-izocijanida pripremljen je α -acilamino-amid **55**, žuta krutina (86 mg, $\eta = 29\%$).

t_f : 128,1 – 131,4 °C.

IR (ATR) $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$: 3300 (N-H), 2930, 2850 (C-H, C=H), 1650 (C=O), 1455 (C-N).

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ / ppm: 1,08 – 1,31 (m, 5H, Chex), 1,48 – 1,77 (m, 5H, Chex), 3,51 – 3,61 (m, 1H, Chex), 3,98 (s, 2H, CH₂²), 4,61, 4,83 (s, 2H, CH₂¹), 7,09 (s, 1H, H4 *tio*), 7,27 – 7,45 (m, 6H, H5 *tio*, H2, H3, H4, H5, H6 *bzl*), 7,78 (dd, $J^{1,2} = 5,1$ Hz, $J^{1,3} = 0,9$ Hz, 1H, NH), 7,90 – 8,00 (m, 1H, H3 *tio*).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ / ppm: 24,92, (C3, C5 Chex), 25,63 (C4 Chex), 31,79, 32,78 (C2, C6 Chex), 48,13 (C1 Chex), 50,63 (CH₂¹), 51,72 (CH₂ *bzl*), 127,76 (C2, C6 *bzl*), 128,34 (C3 *bzl*), 128,46 (C4 *tio*), 129,06 (C4 *bzl*), 129,25 (C3, C5 *bzl*), 130,61 (C5 *tio*), 137,42 (C1 *bzl*), 137,89 (C2 *tio*), 164,61 (C=O *tio*), 167,00 (C=O Chex).

HRMS (m/z): izračunato 357,1631 (C₂₀H₂₆N₂O₂S⁺), dobiveno 357,1627.

3.8.17. N-benzil-N-[2-(tert-butilamino)-2-oksoetil]-2-(indol-3-il)acetamid (56)

Prema opisanom općem postupku iz indol-3-octene kiseline, formaldehida, benzilamina i *tert*-butil-izocijanida pripremljen je α -acilamino-amid **56**, narančasta krutina (294 mg, $\eta = 57\%$).

t_f : 87,4 – 90,0 °C.

IR (ATR) $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$: 3320 (N-H), 2930, 2855 (C-H, C=H), 1635 (C=O), 1455 (C-N).

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ / ppm: 1,21, 1,23 (s, 9H, *tBu*), 3,76, 3,88 (s, 2H, CH₂¹), 3,80 (s, 2H, CH₂ *in*), 4,48, 4,64 (s, 2H, CH₂ *bzl*), 6,92 – 7,00 (m, 1H, H5 *in*), 7,05 – 7,15 (m, 1H, H6 *in*), 7,13 – 7,37 (m, 8H, H2, H3, H4, H5, H6 *bzl*, H2, H4, H7 *in*), 7,45 – 7,50 (d, $J^{1,2} = 7,7$ Hz, 1H, NH), 10,90 (s, 1H, NH *in*).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ / ppm: 28,77, 28,86 (C(CH₃)₃), 30,89, 31,12 (CH₂ *in*), 48,72, 49,93 (CH₂¹), 50,78, 51,55 (CH₂ *bzl*), 108,41, 108,48 (C3 *in*), 111,81 (C8 *in*), 118,86 (C5 *in*), 119,90 (C6 *in*), 121,55 (C7 *in*), 124,03, 124,16 (C2 *in*), 127,36, 128,16 (C2, C6 *bzl*), 127,50, 127,83 (C4 *bzl*), 127,68 (C4 *in*), 128,79, 129,11, (C3, C5 *bzl*), 136,57, 137,61 (C1 *bzl*), 138,14 (C9 *in*), 167,75, 167,80 (C=O *in*), 171,05, 171,45 (C=O *tBu*).

HRMS (m/z): izračunato 378,2177 (C₂₃H₂₈N₃O₂⁺), dobiveno 378,2175.

3.8.18. N-benzil-N-[2-(morfolinoetilamino)-2-oksoetil]-2-(indol-3-il)acetamid (**57**)

Prema opisanim općim postupcima iz indol-3-octene kiseline, formaldehida, benzilamina i morfolinoetil-izocijanida pripremljen je α -acilamino-amid **57**, narančasto ulje. Postupak 3.8.1. (43 mg, $\eta = 26\%$), postupak 3.8.2. (32 mg, $\eta = 59\%$), postupak 3.8.3. (97 mg, $\eta = 55\%$).

t_f : 71,3 – 75,3 °C.

IR (ATR) $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$: 3290 (N-H), 2920, 2855, 2805 (C-H, C=H), 1635 (C=O), 1450 (C-N), 1155 (C-O).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ / ppm: 1,27 – 1,40 (m, 6H, CH₂⁴ H2a, b, H4a, b *morph*), 3,15 – 3,25 (m, 2H, CH₂³), 3,50 – 3,58 (m, 4H, H3a, b, H5a, b *morph*), 3,77, 3,82 (s, 2H, CH₂ *in*), 3,84, 3,92 (s, 2H, CH₂¹), 4,50, 4,67 (s, 2H, CH₂ *bzl*), 6,92 – 7,00 (m, 1H, H5 *in*), 7,04 – 7,12 (m, 1H, H6 *in*), 7,13 – 7,37 (m, 7H, H2, H3, H4, H5, H6 *bzl*, H2, H7 *in*), 7,69, 7,92 (t, $J^{1,2} = 5,5$ Hz, H4 *in*), 7,45 – 7,50 (d, $J^{1,2} = 7,7$ Hz, 1H, NH), 10,90 (s, 1H, NH *in*).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ / ppm: 31,00, (CH₂ *in*) 36,18 (CH₂²), 48,44, 49,60 (CH₂¹), 50,27, 51,48, (CH₂ *bzl*), 53,59 (C2, C6 *morph*), 57,62 (CH₂³), 66,53 (C3, C5 *morph*), 108,41, 108,47 (C3 *in*), 111,77 (C8 *in*), 118,78 (C5 *in*), 119,05, 119,22 (C6 *in*), 121,51 (C7 *in*), 124,06, 124,22 (C2 *in*), 127,36, 128,16 (C2, C6 *bzl*), 127,50, 127,83 (C4 *bzl*), 127,71 (C4 *in*), 128,79, 129,11, (C3, C5 *bzl*), 136,59, 137,72 (C1 *bzl*), 138,14 (C9 *in*), 168,47, 168,54 (C=O *in*), 171,93, 171,13 (C=O *morph*).

HRMS (m/z): izračunato 435,2391 (C₂₃H₂₈N₃O₂⁺), dobiveno 435,2386.

3.8.19. N-benzil-N-[2-(cikloheksilamino)-2-oksoetil]-2-(indol-3-il)acetamid (**58**)

Prema opisanom općem postupku 3.8.1. iz indol-3-octene kiseline, formaldehida, benzilamina i cikloheksil-izocijanida pripremljen je α -acilamino-amid **58**, bezbojna krutina (157 mg, $\eta = 43\%$).

t_f : 184,1 – 187,6 °C.

IR (ATR) $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$: 3305 (N-H), 2930, 2850 (C-H, C=H), 1655 (C=O), 1450 (C-N).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ / ppm: 1,01 – 1,31 (m, 5H, Chex), 1,51 – 1,77 (m, 5H, Chex), 3,77 – 3,60 (m, 1H, Chex), 3,77, 3,83 (s, 2H, CH₂ *in*), 3,80, 3,90 (s, 2H, CH₂¹) 4,49, 4,65 (s,

2H, CH₂ bzI), 6,92 – 7,00 (m, 1H, H5 in), 7,05 – 7,12 (m, 1H, H6 in), 7,15 – 7,37 (m, 7H, H2, H3, H4, H5, H6 bzI, H2, H7 in), 7,47, 7,82 (d, $J^{1,2} = 7,7$ Hz, 1H, NH), 7,51 – 7,58 (m, 1H, H4 in) 10,90 (s, 1H, NH in).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ / ppm: 24,92, 25,02 (C3, C5 Chex), 25,64 (C4 Chex), 30,89, 31,12 (CH₂ in), 31,79, 31,89 (C2, C6 Chex), 48,01, 48,12 (C1 Chex), 48,72, 49,93 (CH₂¹), 50,78, 51,55 (CH₂ bzI), 108,41, 108,48 (C3 in), 111,81 (C8 in), 118,86 (C5 in), 119,90 (C6 in), 121,55 (C7 in), 124,03, 124,16 (C2 in), 127,36, 128,16 (C2, C6 bzI), 127,50, 127,83 (C4 bzI), 127,68 (C4 in), 128,79, 129,11 (C3, C5 bzI), 136,57, 137,61 (C1 bzI), 138,14 (C9 in), 167,75, 167,48 (C=O Chex), 171,05, 171,45 (C=O tBu).

HRMS (m/z): izračunato 405,1867 (C₂₅H₃₀N₃O₂⁺), dobiveno 405,1891.

3.8.20. N-benzil-N-[2-(tosilmetilamino)-2-oksoetil]-2-(tetrazol-1-il)acetamid (59)

Prema opisanom općem postupku 3.8.1. iz tetrazol-1-karboksilne kiseline, formaldehida, benzilamina i *p*-toluensulfonilmetil-izocijanida pripremljen je α -acilamino-amid **59**, bezbojna krutina. (88 mg, $\eta = 32$ %).

*t*_f: 178,0 – 180,8 °C.

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ /cm⁻¹: 3320 (N-H), 3130, 2920 (C-H, C=H), 1675 (C=O), 1400 (C-N), 1145 (S=O).

¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ : 1,33, 1,45 (s, 3H, CH₃), 3,91, 3,96 (s, 2H, CH₂²), 4,36 – 4,72 (m, 4H, CH₂¹, CH₂³), 5,16, 5,47 (s, 2H, CH₂²), 7,22 – 7,52 (m, 8H, H2, H3, H4, H5, H6 bzI, H3, H5 bzI', NH), 7,73, 7,81 (d, $J^{1,2} = 8,2$ Hz, 2H, H2, H6 bzI'), 8,87 – 8,93 (m, 1H, H tetrazol).

¹³C NMR (100 MHz, CD₃CN) δ / ppm: 48,68 (CH₂ bzI), 48,97 (CH₂¹), 50,38, 51,59 (CH₂²), 60,21 (CH₂³), 127,26 (C2, C6 bzI), 127,64 (C4 bzI), 128,16 (C2, C6 bzI'), 128,58 (C4 bzI'), 128,80 (C3, C5 bzI), 129,89 (C3, C5 bzI').

3.8.21. N-benzil-N-[2-(tert-butilamino)-2-oksoetil]-6-(3-hidroksiiminometilzantin-1-il)heksanamid (60)

Prema opisanom općem postupku iz 6-(3-(hidroksiimino)-5-metil-2-oksoindolin-1-il)heksanske kiseline, formaldehida, benzilamina i *tert*-butil-izocijanida pripremljen je α -acilamino-amid **60**, žuto ulje (58 mg, $\eta = 39$ %).

IR (ATR) $\tilde{\nu}$ /cm⁻¹: 3120 – 3560 (-OH), 3090 (C-H Ar), 2965 (C-H), 1620 (C=N).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 1,19, 1,22 (s, 9H, *tBu*), 1,24 – 1,36 (m, 2H, CH₂³), 1,51 – 1,62 (m, 4H, CH₂^{2,4}), 1,24 – 1,35 (m, 2H, CH₂⁵), 1,29 (s, 3H, CH₃), 3,60 – 3,71 (m, 2H, CH₂¹), 3,78 (s, 2H, CH₂⁷), 4,44, 4,54 (s, 2H, CH₂ *bzl*), 6,95 – 7,04 (m, 1H, H 6 *in*), 7,17 – 7,53 (m, 6H, H2, H3, H4, H5, H6 *bzl*, H7 *in*), 7,51, 8,31 (s, 1H, NH), 7,83 (s, 1H, H4 *in*), 13,36 (s, 1H, NOH).
¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ / ppm: 20,98 (CH₃ *in*), 24,86 (CH₂⁴), 26,37, 26,52 (CH₂³), 27,36, 27,42 (CH₂²), 28,81, 28,99 (C(CH₃)), 31,42 (CH₂⁵), 48,78 (CH₂¹), 49,76, 50,71 (CH₂⁶), 50,40, 51,89 (CH₂ *bzl*), 109,40 (C8 *in*), 115,72 (C4 *in*), 127,18 (C7 *in*), 127,38, 127,66 (C4 *bzl*), 127,95, 128,08 (C2, C6 *bzl*), 128,80, 129,11 (C3, C5 *bzl*), 131,92 (C1 *bzl*), 131,71 (C5 *in*), 137,96, 138,41 (C6 *in*), 141,34 (CH=N), 144,14 (C9 *in*), 163,42 (C2 *in*), 167,76 (C3 *in*), 173,02 (C=O *in*), 173,42 (C=O *tBu*).

HRMS (m/z): izračunato 493,2809 (C₂₈H₃₇N₄O₄⁺), dobiveno 493,2803.

3.8.22. N-benzil-N-[2-(cikloheksilamino)-2-oksoetil]-6-(3-hidroksiiminometilizantin-1-il)heksanamid (**61**)

Prema opisanom općem postupku iz 6-(3-(hidroksiimino)-5-metil-2-oksoindolin-1-il)heksanska kiseline, formaldehida, benzilamina i cikloheksil-izocijanida pripremljen je α -acilamino-amid **61**, bezbojna krutina (71 mg, $\eta = 44$ %).

IR (ATR) $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$: 3120 – 3560 (-OH), 3090 (C-H Ar), 2965 (C-H), 1620 (C=N).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ / ppm: 1,10 – 1,75 (m, 16H, CH₂^{2,3,4}CH₂ Chex), 1,26 – 1,36 (m, 2H, CH₂⁵), 2,29 (s, 3H, CH₃), 3,46 – 3,56 (m, 2H, CH Chex), 3,6 – 3,71 (s, 2H CH₂¹), 3,80, 3,81 (s, 2H, CH₂⁷), 4,44, 4,56 (s, 2H, CH₂ *bzl*), 6,95 – 7,04 (m, 1H, H6 *in*), 7,17 – 7,53 (m, 6H, H2, H3, H4, H5, H6 *bzl*, H7 *in*), 7,59, 7,81 (d, $J^{1,2} = 7,8$ Hz, 1H, NH), 7,83 (s, 1H, H4 *in*), 13,36 (s, 1H, NOH).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ / ppm: 20,98 (CH₃), 24,89 (CH₂⁴), 24,99 (C3, C5 Chex), 25,61, (C4 Chex), 26,36, 26,47 (CH₂³), 27,39, (CH₂²), 31,40 (CH₂⁵), 31,75, 31,88 (C2, C6 Chex), 47,94, 48,55 (C1 Chex), 49,64 (CH₂¹), 50,03 (CH₂⁶), 51,93 (CH₂ *bzl*), 109,39 (C8 *in*), 115,72 (C4 *in*), 127,16 (C7 *in*), 127,40, 127,66 (C4 *bzl*), 127,95, 128,08 (C2, C6 *bzl*), 128,81, 129,11 (C3, C5 *bzl*), 131,92 (C1 *bzl*), 131,70 (C5 *in*), 137,95, 138,31 (C6 *in*), 141,34 (CH=N), 144,13 (C9 *in*), 163,41 (C2 *in*), 167,37 (C3 *in*), 173,17 (C=O *in*), 173,38 (C=O *tBu*).

HRMS (m/z): izračunato 519,2962 (C₂₈H₃₇N₄O₄⁺), dobiveno 519,2966.

3.8.23. *N*-benzil-*N*-[2-(*tert*-butilamino)-2-oksoetil]-6-(4-hidroksiiminometilpirazol-1-il)heksanamid (**62**)

Prema opisanom općem postupku iz 6-(4-((hidroksiimino)metil)-1H-pirazol-1-il)heksanske kiseline, formaldehida, benzilamina i *tert*-butil-izocijanida pripremljen je α -acilamino-amid **62**, bezbojno ulje (69 mg, $\eta = 43\%$).

t_f : 101,6 – 105,2 °C.

IR (ATR) $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$: 3120 – 3560 (-OH), 3090 (C-H Ar), 2965 (C-H), 1620 (C=N).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ / ppm: 1,17 – 1,26 (m, 11H, *tBu* CH₂²), 1,47 – 1,58 (m, 2H, CH₂⁵), 1,70 – 1,80 (s, 2H, CH₂⁵), 1,25 – 1,35 (m, 2H, CH₂⁵), 3,78 (s, 2H, CH₂¹), 4,09 – 4,12 (m, 2H, CH₂¹), 4,44, 4,55 (s, 2H, CH₂ *bzl*), 7,18 – 7,52 (m, 7H, H₂, H₃, H₄, H₅, H₆ *bzl*, H₃ *pyr*, NH), 7,76 – 7,81 (m, 1H, H₅ *pyr*), 8,20 – 8,25 (m, CH=NO), 11,17 (s, 1H, NOH).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ / ppm: 24,63, 24,70 (CH₂⁴), 26,07, 26,18 (CH₂³), 28,85, 29,00 (C(CH₃)₃), 30,03, 30,09 (CH₂²), 32,38 (CH₂⁵), 48,78, 49,74 (CH₂¹), 50,39, 50,74 (CH₂⁶), 51,58, 51,88 (CH₂ *bzl*), 113,17 (C₄ *pir*), 127,17, 128,10 (C₂, C₆ *bzl*), 127,39, 127,68 (C₄ *bzl*), 128,81, 129,12 (C₃, C₅ *bzl*), 132,77 (C₃ *pir*), 137,98 (C₁ *bzl*), 138,48 (C₅ *pir*), 140,70 (CH=N), 167,76 (C=O *pir*), 173,01, 173,39 (C=O *tBu*).

HRMS (*m/z*): izračunato 428,2656 (C₂₈H₃₇N₄O₄⁺), dobiveno 428,2654.

3.8.24. *N*-benzil-*N*-[2-(*tert*-butilamino)-2-oksoetil]-6-(2-hidroksiiminometilimidazol-1-il)heksanamid (**63**)

Prema opisanom općem postupku iz 6-(2-((hidroksiimino)metil)-1H-imidazol-1-il)heksanske kiseline, formaldehida, benzilamina i *tert*-butil-izocijanida pripremljen je α -acilamino-amid **63**, bezbojna krutina (68 mg, $\eta = 44\%$).

t_f : 113,2 – 116,5 °C.

IR (ATR) $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$: 3120 – 3560 (-OH), 3090 (C-H Ar), 2965 (C-H), 1620 (C=N).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ / ppm: 1,21 (s, 11H, *tBu*, CH₂³), 1,50 – 1,58 (m, 2H, CH₂²), 1,60 – 1,73 (m, 2H, CH₂⁴), 1,25 – 1,37 (m, 2H, CH₂⁵), 3,79 (s, 2H, CH₂), 4,17 – 4,26 (m, 2H, CH₂¹), 4,45, 4,55 (s, 2H, CH₂ *bzl*), 6,99 (s, 1H, H₄ *im*), 7,17 – 7,38 (m, 7H, H₂, H₃, H₄, H₅, H₆ *bzl*, H₅ *im*, NH), 8,04 (s, 1H, CH=N), 11,45 (s, 1H, NOH).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ / ppm: 24,66, 24,73 (CH₂⁴), 26,00, 26,10 (CH₂³), 28,85, 29,00 (C(CH₃)₃), 30,63 (CH₂²), 31,34 (CH₂⁵), 47,00, 48,74 (CH₂¹), 49,72, 50,40, 50,75 (CH₂⁶), 51,88 (CH₂ *bzl*), 124,07 (C₄ *im*), 127,16 (C₄ *bzl*), 127,40, 128,10 (C₂, C₆ *bzl*), 127,70, 128,81

(C3, C5 bzl), 129,13, 129,17 (C5 im), 137,96, 138,39 (C1 bzl), 139,95 (C2 im), 141,46 (CH=N), 167,75 (C=O im), 173,03, 173,43 (C=O *tBu*).

HRMS (m/z): izračunato 428,2656 (C₂₈H₃₇N₄O₄⁺), dobiveno 428,2654.

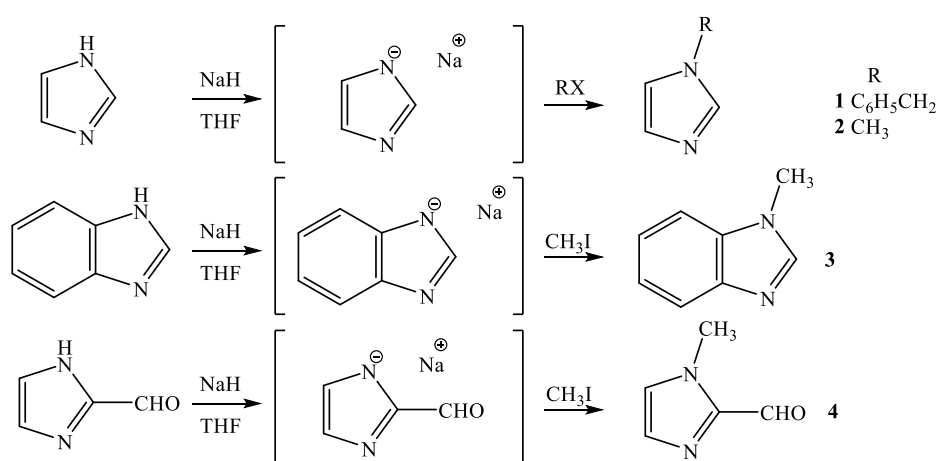
§ 4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1. SINTEZA 1,2-DISUPSTITUIRANIH IMIDAZOLA I BENZIMIDAZOLA

4.1.1. *N*-alkiliranje imidazola i benzimidazola

N-alkiliranje sekundarnih amina alkil-halogenidima važna je metoda pripreve tercijarnih amina. Najčešće korištene metode *N*-alkiliranja imidazola obuhvaćaju reakcije u prisutnosti baze.¹¹⁴ Reakcije imidazola s alkil-halogenidima uglavnom se provode u prisustvu hidroksida alkalnih metala, metalnih hidrida, karbonata, ili tercijarnih amina.¹¹⁵

U ovom radu ispitane su različite metode *N*-alkiliranja imidazola i benzimidazola (shema 28). Korištena su različita otapala kao što su voda, DMSO, THF i acetonitril, te različite baze NaOH, K₂CO₃ i NaH. Pokazalo se da sinteza u THF-u s NaH kao bazom daje najbolja iskorištenja u relativno kratkom vremenskom roku (tablica 1). Dodatkom baze prvo nastaju natrijeve soli imidazola i benzimidazola, a dodatkom odgovarajućeg alkil/aril-halogenida željeni produkti. NaH burno reagira s vodom pri čemu kao produkti nastaju NaOH i H₂, zbog čega se koristiti suho organsko otapalo. Također po završetku reakcije u otopinu se dodaje metanol kako bi izreagirao suvišak NaH. Najslabiji prinos dobiven je uporabom acetonitrila i K₂CO₃ što se vjerojatno može obrazložiti slabijom topljivosti K₂CO₃ u acetonitrilu.



Shema 28. Priprema supstituiranih derivata imidazola i benzimidazola (1 – 4).

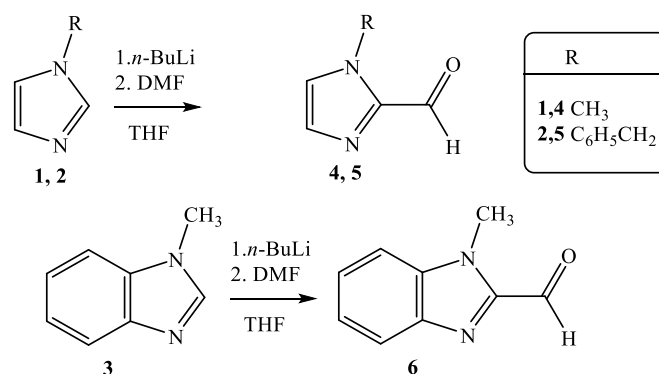
Tablica 1. Iskorištenja reakcija dobivanja *N*-supstituiranih imidazola **1**, **2** i **4** te benzimidazola **3**.

Spoj	Supstituent na položaju 2	Supstituent na položaju 1	η / %
1	H	C ₆ H ₅ CH ₂	66
2	H	CH ₃	74
3	H	CH ₃	82, ^a 59, ^b 28 ^c
4	CHO	CH ₃	57

*Produkt **3** je priređen: a) NaH / THF, b) NaOH / H₂O / DMSO, c) K₂CO₃ / acetonitril

4.1.2. Formiliranje derivata *N*-supstituiranih imidazola i benzimidazola

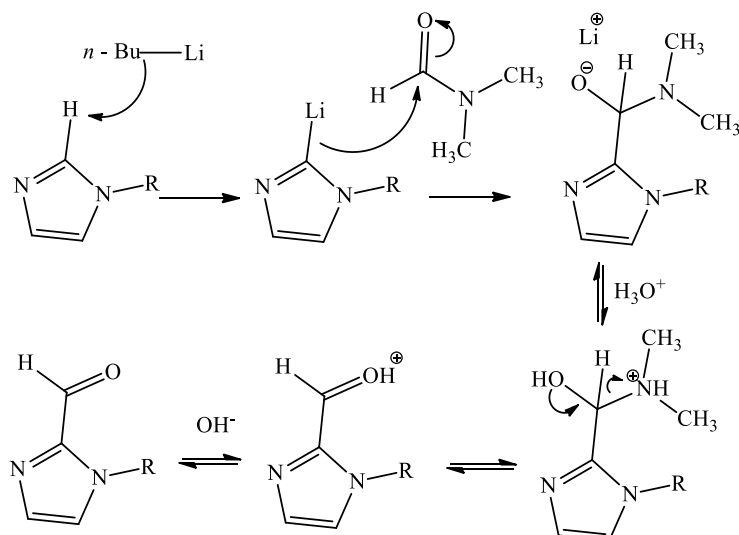
U literaturi su opisane brojne metode formiliranje derivata imidazola i benzimidazola. U ovom radu korišten je *n*-BuLi, te zatim reakcija s DMF-om koja se pokazala kao najbolja³¹, te su pripremljeni spojevi **4** – **6** (shema 29). Tako je spoj **4** je pripremljen reakcijom formiliranja *N*-metilimidazola, no moguće ga je bilo sintetizirati i alkiliranjem komercijalno dostupnog imidazol-2-karbaldehida.

**Shema 29.** Formiliranje derivata *N*-supstituiranih imidazola i benzimidazola.

Reakcija *N*-supstituiranih derivata imidazola i benzimidazola s *n*-butilitijem je veoma egzotermna, te se provodi u inertoj atmosferi argona na temperaturi od -76 °C koja se održava smjesom suhog leda i acetona. Uz to sam *n*-BuLi vrlo burno reagira s vodom, odnosno vlagom iz zraka i postoji mogućnost zapaljenja.¹¹⁶ Iz tog razloga potrebno je osigurati inertnu atmosferu i koristiti suha otapala. Potrebe za polaganim dodavanjem i nestabilnost samog *n*-BuLi na sobnoj temperaturi čine ovu reakciju teško primjenjivom na većim skalama.

n-BuLi se koristi za deprotoniranje ugljikovog atoma na položaju 2 *N*-supstituiranog imidazola ili benzimidazola. Ukoliko imidazol ili benzimidazol nemaju supstituenta na atomu dušika pirazolnog tipa, onda je proton na tom atomu dušiku najkiseliji, te se ova reakcija ne može primijeniti na takve spojeve. Deprotoniranjem položaja 2 (benz)imidazolnog prstena nastaje organolitijev međuprodukt koji je nestabilan na temperaturama višim od -40 °C. Zbog

toga se DMF doda polagano uz održavanje niske temperature. Nukleofilnim napadom organolitijevog međuprodukta na karbonilni atom DMF-a nastaje produkt koji zakiseljavanjem daje imidazol ili benzimidazol-2-karbaldehid (shema 30).



Shema 30. Predloženi mehanizam formilacije *N*-supstituiranih imidazola.

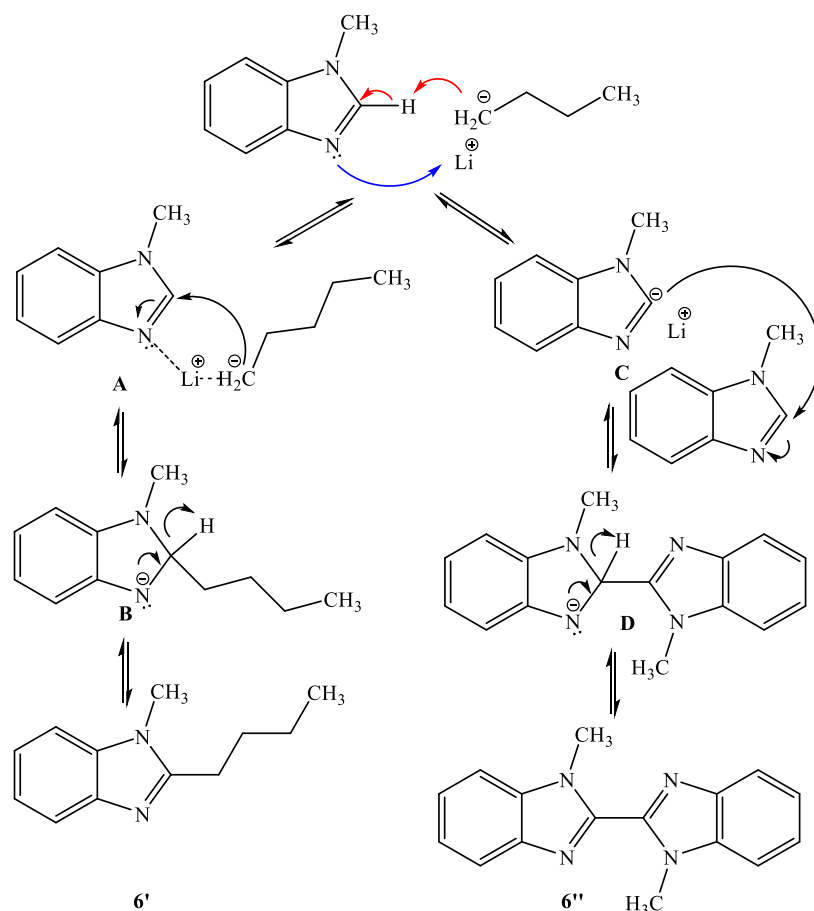
Prilikom praćenja reakcije sinteze *N*-metilbenzimidazol-2-karbaldehida (**6**) TLC-om potvrđeno je prisustvo četiri različita spoja. Nakon izolacije kromatografijom na stupcu izoliran je produkt **6**, manja količina početnog spoja **2**, te dva nepoznata nusprodukta. ¹H NMR spektroskopijom potvrđeno je kako je jedan od nusprodukata 2-butil-*N*-metilbenzimidazol (**6'**), shema 31., što je utvrđeno izostankom signala na položaju 2 benzimidazolnog prstena, te pojavom novih signala u alifatskom području koji odgovaraju butilnoj skupini (slika 15). ¹H NMR spektar drugog nusprodukta sadržavao je samo signale metilne skupine i aromatskih protona no ne i proton na položaju 2 benzimidazolnog prstena. Izostanak protona na položaju 2 i pojave novih signala ukazuje da bi se moglo raditi o dimeru 1,1'-dimetil-2,2'-bibenzimidazolu (**6''**), budući da zbog simetrije molekule protoni daju jedan set signala (slika 5). To se također slaže s eksperimentima određivanja tališta, budući da su tališta 2,2'-bibenzimidazola uglavnom veća od 360 °C.¹¹⁷ Spektroskopijom masa dobivena je masa molekulskog iona ([C₁₆H₁₅N₄]⁺) od 263,2 što odgovara izračunatoj vrijednosti za dimer **6''**.

Nastanak oba nusprodukta može se opisati reakcijom analognoj Čičibabinovoj aminaciji, kojom se djelovanjem natrijeva amida na piridin dobiva 2-aminopiridin. Kako bi došlo do Čičibabinove reakcije p*K*_a heterocikličkog spoja mora biti u rasponu 5 – 8. Bazičnost spoja bitna je za nastanak inicijalnog kompleksa s *n*-BuLi, ona utječe na sposobnost dušika da koordinira metalni ion, time se povećava parcijalni pozitivni naboj na α-atomu ugljika i

omogućava nukleofilni napad butilnog aniona na položaj 2 (benz)imidazolnog prstena, dajući Meisenheimerov σ -međuprodukt. Međutim, pretjerana bazičnost povećava elektronsku gustoću i na α -atomu ugljiku, smanjujući njegovu elektrofilnost, te poništava efekt dobiven nastajanjem kompleksa. Važna je i polarizabilnost imidne veze samog spoja i lakoća aromatizacije σ -međuprodukta. Zanimljivo, najveće vrijednosti prema navedenom ima upravo *N*-metilbenzimidazol, te zbog toga vrlo lako, unutar nekoliko minuta nastaje produkt, dok su za reakciju s piridinom potrebna dva dana.¹¹⁸ Ključan faktor predstavlja benzoanelacija, efekt gdje benzenski prsten kao elektron odvlačeća skupina povećava pozitivni naboj na položaju 2 (benz)imidazolnog prstena i time omogućava eliminaciju hibrida. Važnost ovog efekta najbolje prikazuje činjenica kako formiliranje derivata imidazola uopće ne daje opisane nusprodukte **6'** i **6''**.

Uzimajući sve u obzir možemo predložiti mehanizam nastajanja jednog i drugog međuprodukta. Bazični piridinski dušik *N*-metilbenzimidazola koordinira *n*-BuLi dajući kompleks **A**, time se povećava elektrofilnost položaja 2, te dolazi do nukleofilnog napada butilnog aniona. Dolazi do eliminacije LiH iz nastalog međuprodukta **B** i nastajanja 2-butil-*N*-metilbenzimidazola. *n*-BuLi također može deprotonirati položaj 2, čime se dobiva litijev *N*-metilbenzimidazolijev anion **C**. Kako je nastali međuprodukt jak nukleofil, može doći do njegovog napada na *N*-metilbenzimidazol dajući dimerni međuprodukt **D**, te eliminacijom LiH dimer 1,1'-dimetil-2,2'-bibenzimidazol (shema 31).

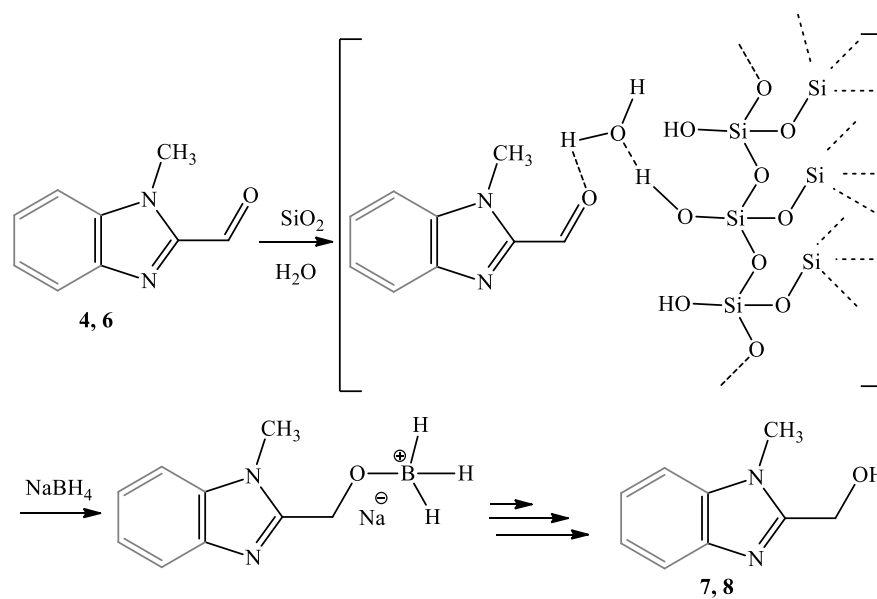
Reakcije formiliranja *N*-metilnog i *N*-benzilnog derivata imidazola dale su znatno bolja iskorištenja (iskorištenje je 50 % za metil, 57 % za benzil) u odnosu na *N*-metilbenzimidazol (12 %). Ovakvo nisko iskorištenje u slučaju benzimidazola može se objasniti nastajanjem veće količine nusprodukata 2-butil-*N*-metilbenzimidazola i 1,1'-dimetil-2,2'-bibenzimidazola. Zbog ovako dobivenih rezultata, daljnja istraživanja bila su uglavnom usredotočena na derivate imidazola.



Shema 31. Predloženi mehanizam nastajanja nusprodukata **6'** i **6''** u reakciji formiliranja *N*-metilbenzimidazola.

4.1.3. Priprava imidazol- i benzimidazol-2-karbinola

Reakcijom *N*-metilimidazol-2-karbaldehida s NaBH_4 na vlažnom SiO_2 pripravljen je 2-hidroksimetil-*N*-metilimidazol (**7**) uz visoko iskorištenje od 81 %. Ključni razlog visokom iskorištenju i kratkom reakcijskom vremenu može se objasniti uporabom SiO_2 koji kao adsorbens povećava reaktivnu površinu između aldehida i NaBH_4 , no isto tako kao Lewisove kiselina aktivira karbonilnu skupinu aldehida, čineći ju elektrofilnijom.¹¹⁹ Na analogan način, iz *N*-metilbenzimidazol-2-karbaldehida priređen je 2-hidroksimetil-*N*-metilbenzimidazol (**8**). Reakcija je provedena klasičnim postupkom s iskorištenjem od 30 %, no isto tako i mehanokemijski uporabom kugličnog mlina s iskorištenjem od oko 39 % (spoj **6** nije bio u potpunosti pročišćen prije same reakcije, shema 32).

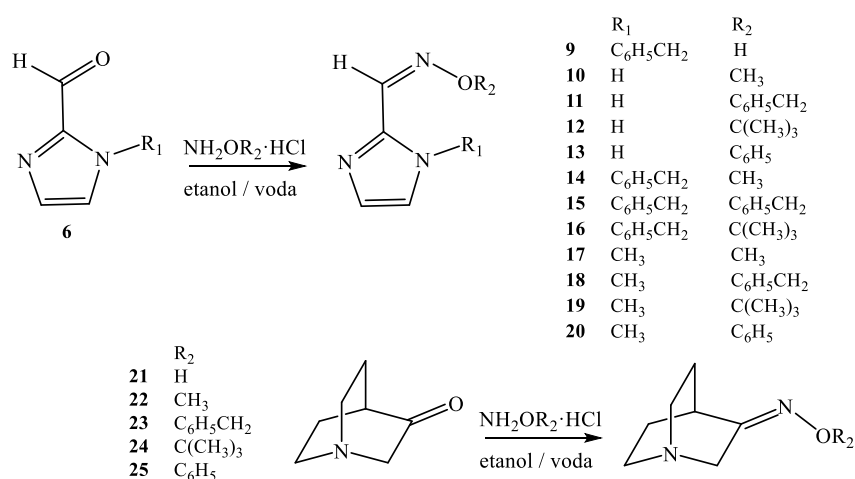


Shema 32. Redukcija aldehida imidazola (**4**) i benzimidazola (**6**) u odgovarajuće karbinole imidazola (**7**) i benzimidazola (**8**) uz SiO_2 kao adsorbens i Lewisovu kiselinu.

4.2. SINTEZA ETERA OKSIMA IMIDAZOLA I KINUKLIDINA

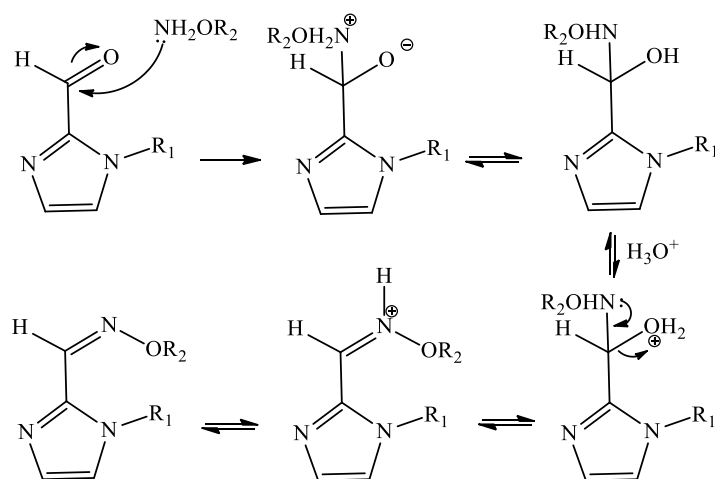
4.2.1. Postupak priprave oksima imidazola i kinuklidina klasičnom sintezom

Iz *N*-benzilimidazol-2-karbaldehida (**5**), komercijalno dostupnog imidazol-2-karbaldehida i kinuklidin-3-ona pripremljeni su odgovarajući nesupstituirani i supstituirani oksimi. Reakcija predstavlja klasičan primjer sinteze oksima iz aldehida u reakciji s hidroksilamin-hidrokloridom za nesupstituirane oksime, odnosno *O*-metilhidroksilamin, *O*-benzilhidroksilamin, *O*-*tert*-butilhidroksilamin i *O*-fenilhidroksilamin-hidrokloridom za supstituirane oksime. Pripremljeni su imidazol-2-aldoksimi **9** – **16** i ketoksimi kinuklidin-3-ona **21** – **25** sa srednje do izvrsnim iskorištenjima, nešto nižima u reakcijama s *O*-fenilhidroksilamin-hidrokloridom (shema 33 i tablica 2).



Shema 33. Pripremljeni spojevi imidazol-2-aldoksima **9** – **20** i ketoksima kinuklidin-3-ona **21** – **25**.

Karbonilni spojevi se otope u minimalnoj količini etanola te je zatim dodana vodena otopina hidroksilamin-hidroklorida ili odgovarajućeg alkoksi- ili ariloksiamin-hidroklorida i natrijeva acetata. Reakcija se odvija u blago lužnatom uvjetima (pH oko 8). Dušikov atom u hidroksilamin-hidrokloridu je kvaterniziran i dodatkom baze ga se aktivira, odnosno neutralizira se HCl i oslobađa reaktivni oblik hidroksilamina (shema 34). Sve reakcije provedene su na sobnoj temperaturi, a taloženje dobivenih produkata pospješuje se hlađenjem na ledu.



Shema 34. Predloženi mehanizam sinteze *O*-supstituiranih oksima imidazol-2-aldoksima.

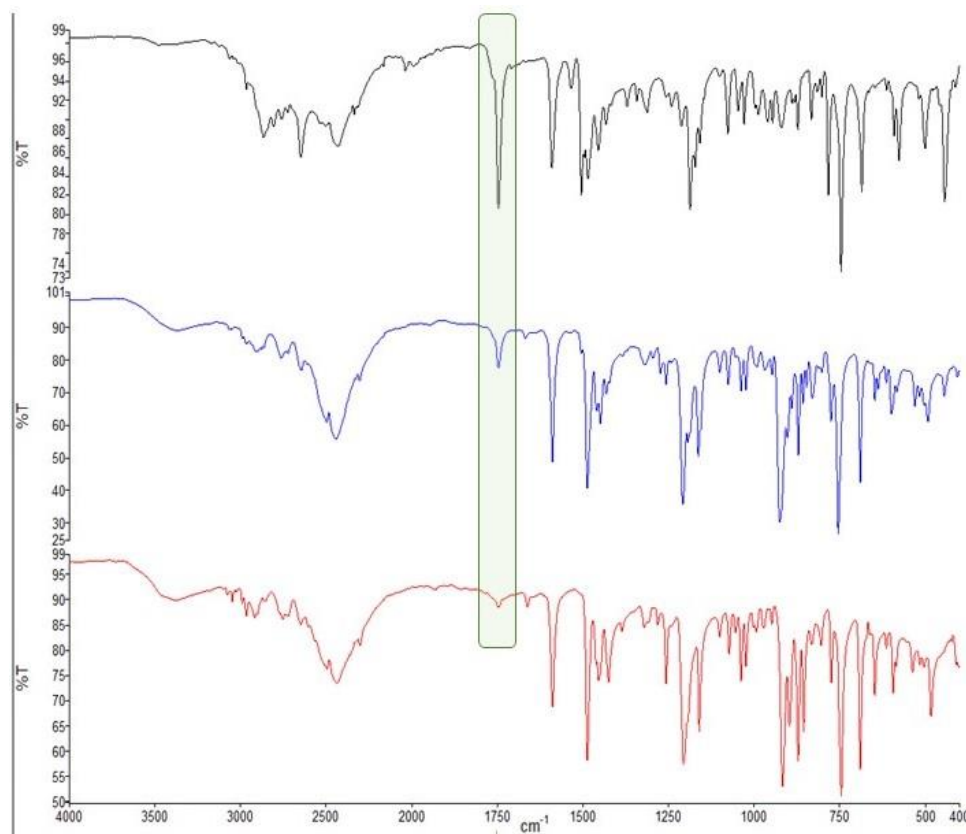
Tablica 2. Supstituenti i iskorištenja za reakcije dobivanja spojeva imidazol-2-aldoksima **9** – **16** i ketoksima kinuklidin-3-ona **21** – **25** provedenih klasičnom sintezom.

Spojevi imidazola	η / %	Spojevi kinuklidina	η / %
9	89	21	83
10	68	22	82
11	92	23	64
12	89	24	78
13	53	25	55
14	63		
15	55		
16	54		

4.2.2. Postupak priprave etera oksima imidazola i kinuklidina mehanokemijskom sintezom

U usporedbi sa klasičnom sintezom u otopini, mehanokemijska sinteza pruža redovito kraća vremena reakcije, mogućnost dobivanja produkata koje nije moguće dobiti klasičnom sintezom, no najvažnije je to što isključuje korištenje otrovnih organskih otapala što ju čini ekološki prihvatljivom. Stoga su provedene mehanokemijske sinteze oksima **9** – **25**.

Sinteze su rađene u kugličnom mlinu, uz korištenje različitih reakcijskih uvjeta: bez uporabe otapala, ili uporabom minimalne količine otapala, te bez prisutnosti baze ili uz prisutnost baze. Kao otapala korišteni su: aceton, etanol, heksan, piridin i voda, a kao baze: NaOH, KOH, K₂CO₃ i morfolin. Zbog jednostavnosti i brzine praćenja reakcija korištena je ATR spektroskopija (slika 16). Aceton se pokazao kao manje pogodno otapalo, jer njegova karbonilna vrpca onemogućavala praćenje reakcije. Morfolin se kao baza također pokazao nepogodnim, jer su njegove vrpce u ¹H NMR spektrima otežavale određivanje konverzije.



Slika 16. Prikaz mehanokemijske sinteze oksima **25** iz kinuklidin-3-on-hidroklorida, *O*-fenilhidrosilamin-hidroklorida i K_2CO_3 praćene ATR spektroskopijom pri: 1 minuta (crno), 3 minute (plavo) i 6 minuta (crveno). Zeleni pravokutnik označava položaj karbonilne vrpce na 1747 cm^{-1} .

Kao početni karbonilni spojevi korišteni su *N*-metilimidazol-2-karbaldehid (**4**), *N*-benzilimidazol-2-karbaldehid (**5**), imidazol-2-karbaldehid i kinuklidin-3-on koji su prethodno korišteni i u sintezi otopini, te kinuklidin-3-on-hidroklorid. Istraženo je kako promjena reakcijskih uvjeta utječe na brzinu kemijskih reakcija i njihovu stereoselektivnost (tablice 2 i 3).

Iako korištenje minimalne količine otapala smanjuje trajanje reakcije, u slučaju sinteze navedenih oksima reakcije su se odvijale toliko brzo da nije bilo moguće uočiti značajnu razliku između mljevenja s otapalom i bez njega. Sve mehanokemijske reakcije imale su kraća vremena reakcija od njihovih analognih reakcija provedenih u otapalu (poglavlje 4.1.4). Većina reakcija trajala je između 5 i 10 minuta, uz par izuzetaka. Tako je primijećeno kako mehanokemijska sinteza ketoksima **20** – **25** iz kinuklidin-3-on-hidroklorida ne daje željene produkte ukoliko se ne koristi baza ili neko protično otapalo. Sve korištene baze dale su podjednako dobre rezultate i kratka reakcijska vremena. Ukoliko se za LAG koristila voda bez uporabe baze, reakcije se uspješno odvijale, no uz duža reakcijska vremena (2 – 4 sata). Ovaj trend se može jednostavno

objasniti izostankom baze potrebne za prevođenje hidroksilamina-hidroklorida u njegov aktivni oblik. Iako u nekim reakcijama nisu korištene baze, svi karbonilni početni spojevi izuzev kinuklidin-3-on-hidroklorida posjeduju dušik kojim mogu deprotonirati hidroksilamin-hidroklorid i prevesti ga u njegov aktivni oblik.

Tablica 3. Prikaz reakcijskih uvjeta za mehanokemijske reakcije dobivanja etera imidazol-2-aldoksima (10 – 20). Konverzija je bila potpuna osim u slučajevima označenim zvijezdicom..

Spoj	Eterski supstituent	Otapalo	Baza	Vrijeme reakcije / min
10	CH ₃	–	–	6
10	CH ₃	–	NaOH	4
10	CH ₃	Etanol	–	2
10	CH ₃	Heksan	–	5
11	C ₆ H ₅ CH ₂	–	–	–
11	C ₆ H ₅ CH ₂	–	NaOH	6
11	C ₆ H ₅ CH ₂	Etanol	–	2
11	C ₆ H ₅ CH ₂	Heksan	–	4
12	C(CH ₃) ₃	–	–	5
12	C(CH ₃) ₃	–	NaOH	4
12	C(CH ₃) ₃	Etanol	–	2
12	C(CH ₃) ₃	Heksan	–	6
13 ^{*a}	C ₆ H ₅	–	–	10
13 ^{*b}	C ₆ H ₅	–	NaOH	4
13 ^{*c}	C ₆ H ₅	Etanol	–	2
13	C ₆ H ₅	Heksan	–	2
14	CH ₃	–	–	4
15	C ₆ H ₅ CH ₂	–	–	4
16	C(CH ₃) ₃	–	–	4
17	CH ₃	–	–	4
18	C ₆ H ₅ CH ₂	–	–	4
19	C(CH ₃) ₃	–	–	4
20 ^{*d}	C ₆ H ₅	–	–	4

* Konverzija je iznosila: a) 90 %, b) 85 %, c) 90 %, d) 85 %

Svim reakcijama određena je konverzija pomoću ¹H NMR spektroskopije. Kod svih reakcija reaktanti su prevedeni u produkte u potpunosti, s iznimkom tri reakcije aldehida imidazola s *O*-fenilhidroksilamin-hidrokloridom, te dvije reakcije kinuklidin-3-on-hidroklorida pri sintezi spojeva **22** i **25**. Svi dobiveni rezultati prikazani su u tablicama 3 i 4.

Tablica 4. Prikaz reakcijskih uvjeta za mehanokemijske reakcije dobivanja spojeva **22** – **25**.

Početni spoj	Produkt	Otapalo	Baza	Vrijeme reakcije / min
Kinuklidin-3-on	22	–	–	60
	22	Etanol	–	5
	22	Heksan	–	4
	22	Piridin	–	30
Kinuklidin-3-on-hidroklorid	22	–	–	*
	22	–	NaOH	10
	22	Etanol	NaOH	10
	22	–	K ₂ CO ₃	5
Kinuklidin-3-on	23	–	–	5
	23	Etanol	–	5
	23	Heksan	–	8
	23	Piridin	–	8
Kinuklidin-3-on-hidroklorid	23	Piridin	–	4
	23	–	NaOH	6
	23	Etanol	NaOH	10
	23	–	K ₂ CO ₃	4
Kinuklidin-3-on	24	–	–	8
	24	Etanol	–	3
	24	Heksan	–	3
	24	Piridin	–	5
Kinuklidin-3-on-hidroklorid	24	Piridin	–	3
	24	–	NaOH	5
	24	Etanol	NaOH	10
	24	–	K ₂ CO ₃	5
Kinuklidin-3-on	25	–	–	6
	25	Etanol	–	3
	25	Heksan	–	3
Kinuklidin-3-on-hidroklorid	25	–	–	*
	25	–	NaOH	2
	25	Etanol	NaOH	10
	25	–	K ₂ CO ₃	6

* Nastajanje produkta nije zapaženo.

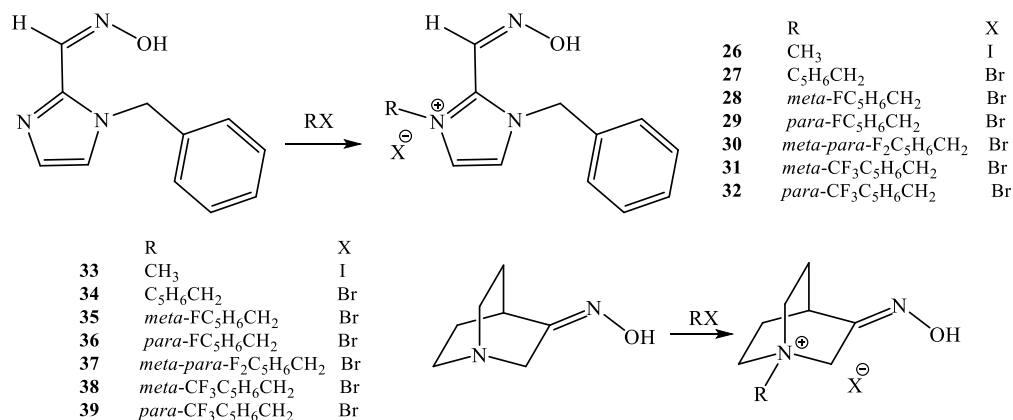
4.2.3. Sinteza etera oksima potpomognuta mikrovalnim zračenjem

Posljednja metoda korištena za sintezu etera oksima kinuklidina **22** – **25** je sinteza potpomognuta mikrovalnim zračenjem. Kod primjene ove metode mogu se očekivati uglavnom kraća reakcijska vremena i veća iskorištenja. Tako su i reakcije dobivanja etera oksima (**22** – **24**) trajale 1 – 3 minute, uz gotovo potpunu konverziju, međutim eter oksima **25** nije bilo moguće dobiti ovom metodom. Reakcije provedene u polarnim otapalima imala su kraća reakcijska vremena, što se može objasniti njihovom sposobnošću da bolje apsorbira mikrovalno

zračenje. Tako primjerice kod reakcija u heksanu se nije mogla doseći temperatura od 140 °C pri kojoj je većina reakcija provođena. Kao početni karbonilni spojevi korišteni su kinuklidin-3-on i kinuklidin-3-on-hidroklorid. Za razliku od prijašnjih klasičnih sinteza u otopini i mehanokemijskih sinteza, reakcije s kinuklidin-3-on-hidrokloridom odvijale su se brzo i bez prisutnosti baze.

4.2.4. Priprava N-kvaternih derivata aldoksima imidazola i ketoksima kinuklidin-3-ona

Iz *N*-benzilimidazol-2-karbaldehida i kinuklidin-3-ona pripremljeni su aldoksimi (**26** – **32**), odnosno ketoksimi (**33** – **39**) (shema 35). Oksimi su pripremljeni pomoću tri različite metode: klasičnom sintezom (A), mehanokemijskom sintezom (B) i sintezom potpomognutom mikrovalnim zračenjem (C) (tablica 5).



Shema 35. Kvaternizacija *N*-benzilimidazol-2-karbaldehida i kinuklidin-3-ona metil-jodidom i različito supstituiranim benzil-bromidima.

Klasična sinteza provedena je pri sobnoj temperaturi u acetonu. Reakcije su trajale 2 do 5 dana. Kvaterni produkti talože u tikvici, a njihovo taloženje pospješeno je hlađenjem na ledenoj kupelji i dodatkom etera. Dobivena su dobra do izvrsna iskorištenja.

Mehanokemijske reakcije provedene su u kugličnom mlinu uz uporabu minimalne količine etanola (30 μL). Reakcije se trajale 15 sati, nakon čega je otapalo upareno, te je snimljen ¹H NMR spektar smjese kako bi se odredila konverzija reakcije. Sve konverzije iznosile su gotovo 100 %, izuzev reakcija s trifluorometilnim kvaternizirajućim reagensima.

Reakcije potpomognute mikrovalnim zračenjem provedene su u acetonitrilu pri 140 °C (80 °C za reakciju s metil-jodidom). Reakcije su trajale između 1 i 5 minuta. Hlađenjem i

dodatkom sustava otapala diklormetan : eter = 1 : 1 dolazi do taloženja kvaternih produkata. Iskorištenja reakcija su dobra do izvrsna s izuzetkom reakcije za dobivanje spoja **31**. Neke reakcije imale se niža iskorištenja od onih provedenih korištenjem metode **A**. Međutim korištenjem metode **C** trajanje reakcija je skraćeno s nekoliko dana na svega par minuta.

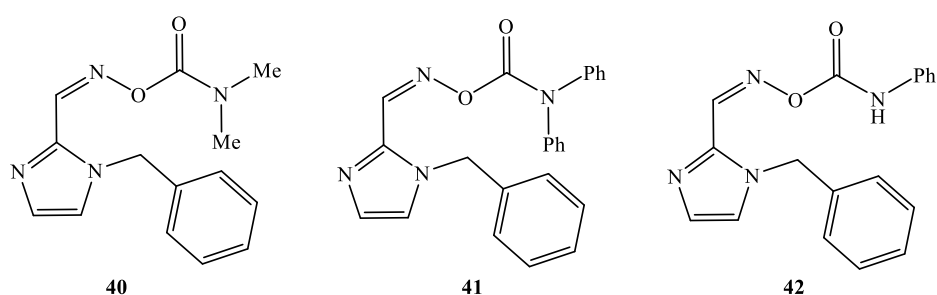
Tablica 5. Priprava *N*-kvaterniziranih derivata aldoksima imidazola (**26** – **32**) i ketoksima kinuklidin-3-ona (**33** – **39**) klasičnom sintezom (**A**), mehanokemijskom sintezom (**B**) i sintezom potpomognutom mikrovalnim zračenjem (**C**).

Spoj	Reagensi za kvaternizaciju	Postupak A η / %	Postupak B konverzija / %	Postupak C η / %
26	CH ₃ I	88	100	49
27	C ₅ H ₆ CH ₂ Br	80	100	89
28	<i>meta</i> -FC ₅ H ₆ CH ₂ Br	53	100	60
29	<i>para</i> -FC ₅ H ₆ CH ₂ Br	67	100	86
30	<i>meta-para</i> -F ₂ C ₅ H ₆ CH ₂ Br	50	100	74
31	<i>meta</i> -CF ₃ C ₅ H ₆ CH ₂ Br	56	58	34
32	<i>para</i> -CF ₃ C ₅ H ₆ CH ₂ Br	88	78	61
33	CH ₃ I	77	–	64
34	C ₅ H ₆ CH ₂	77	–	70
35	<i>meta</i> -FC ₅ H ₆ CH ₂ Br	84	–	85
36	<i>para</i> -FC ₅ H ₆ CH ₂ Br	95	–	86
37	<i>meta-para</i> -F ₂ C ₅ H ₆ CH ₂ Br	83	–	86
38	<i>meta</i> -CF ₃ C ₅ H ₆ CH ₂ Br	91	–	77
39	<i>para</i> -CF ₃ C ₅ H ₆ CH ₂ Br	79	–	81

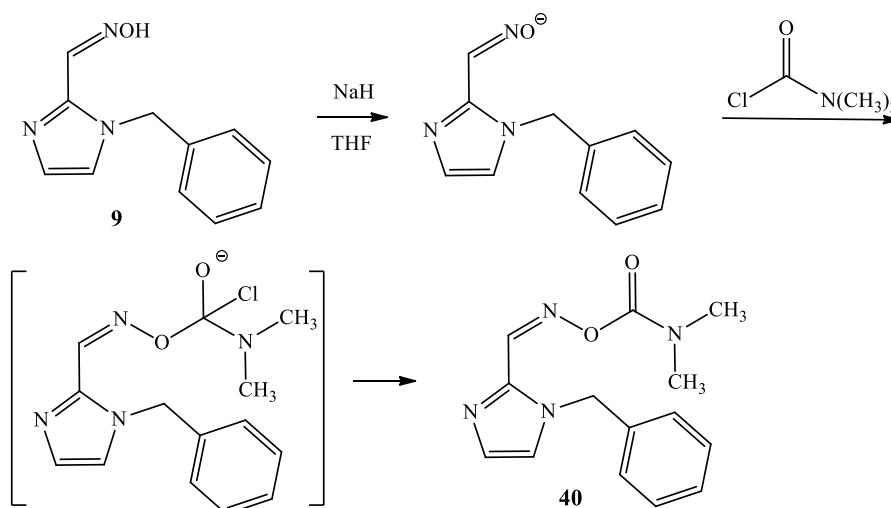
4.3. SINTEZA KARBAMOILIRANIH OKSIMA IMIDAZOLA I UGIJEVIH PRODUKATA

4.3.1. Priprava *O*-karbamoil-oksima imidazola

Iz oksima **9** pripravljeni su novi karbamati oksima **40** – **42**, slika 17. Za dobivanje traženih karbamata korišteni su dimetil- i difenilkarbamoil-kloridi i fenil-izocijanat. Uporabom fenil-izocijanata dobiven je *N*-supstituirani karbamat, dok su uporabom karbamoil-klorida dobiveni *N*-disupstituirani karbamati. Reakcije su se odvijale u suhom THF-u uz prisutnost NaH kao baze, shema 36. Iskorištenja reakcija bila su 38 – 48 %.



Slika 17. Pripravljeni *O*-karbamoil-oksimi imidazola **40-42**.



Shema 36. Priprava spoja **40**.

U prvom koraku reakcije baza deprotonira oksimsku hidroksilnu skupinu, čineći ju boljim nukleofilom. Nakon toga slijedi nukleofilni napad na karbamoil-klorid ili odgovarajući izocijanat. Oba reagensa su vrlo reaktivna i među ostalim reagiraju i s vodom. Primjerice, hidrolizom difenilkarbamoil-klorida nastaje nestabilna difenilkarbaminska kiselina koja se brzo

raspada na defenilamin i CO₂.¹²⁰ Zbog toga je bitno provoditi reakcije u suhim organskim otapalima i pod atmosferom inertnog plina. Nastali karbamati također su osjetljivi na vodu. Prilikom snimanja ¹H NMR spektra karbamata **40** u D₂O opaženo je kako se produkt raspao na početni oksim **9** i dimetilamin. Hidroliza spoja **40** odvijala se brzo te signale protona produkta nije bilo moguće detektirati u sminmljenom ¹H NMR spektru (nakon snimanja koje je trajalo oko 7 minuta).

4.3.2. Priprava α -acilamino-amida Ugijevom višekomponentnom reakcijom

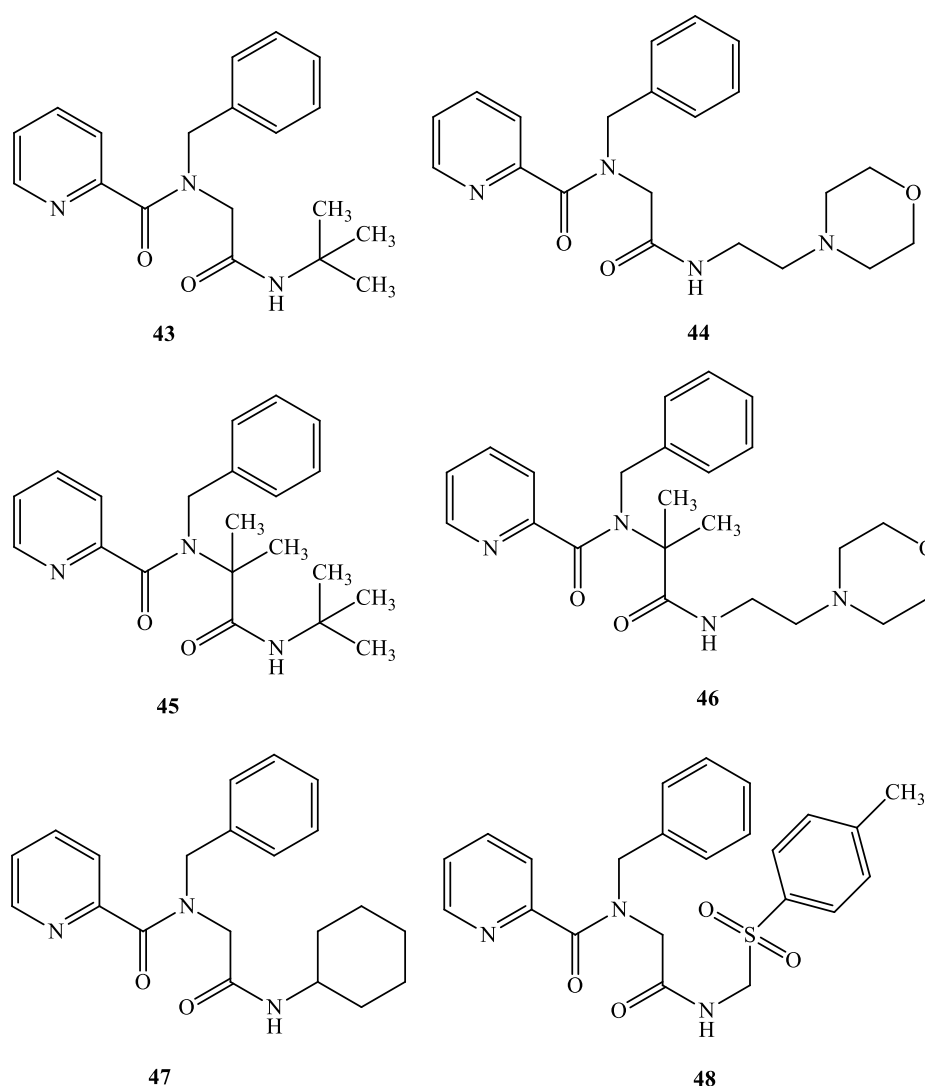
Ugijevom višekomponentnom reakcijom pripravljena je knjižnica od 20 novih α -acilamino-amida **43** – **63**. U Ugijevoj višekomponentnoj reakciji sudjeluju karboksilna kiselina, amin, aldehid ili keton, te izocijanid. Pripravljani su iz 2-pikolinske kiseline (**43** – **48**, slika 18), (2*E*)-3-(imidazol-4-il)propen-kiseline (**49** – **51**, slika 19), tiofen-2-karboksilne kiseline (**52** – **55**, slika 20), indol-3-ocetene kiseline, tetrazol-1-karboksilne kiseline (**56** – **59**, slika 21), te karboksilnih kiselina s oksimskom skupinom (**60** – **64**, slika 22) koje su sintetizirane u sklopu diplomskoga rada studenta Tonija Divjaka, pod mentorstvom dr. sc. Dijane Pešić, v. zn. sur., Selvita, Zagreb. Za izocijanidnu komponentu korišteni su: *tert*-butil-izocijanid, 2-morfolinoetil-izocijanid, cikloheksil-izocijanid i *p*-toluensulfonilmetil-izocijanid (tablica 6). Kao karbonilna komponentna korišteni su formaldehid i aceton, a za aaminsku benzilamin. Za dobivanje spojeva **43**, **49**, **52**, **57** i **60** korištene su tri različite metode: klasičnom sintezom (**A**), mehanokemijskom sintezom (**B**) i sintezom potpomognutom mikrovalnim zračenjem (**C**), tablica 6.

Tablica 6. Priprava α -acilamino-amida klasičnom sintezom (**A**), mehanokemijskom sintezom (**B**) i sintezom potpomognutom mikrovalnim zračenjem (**C**). Kod postupka **A** reakcije su trajale 24 sata, kod postupka **B** 15 sati, a postupka **C** 5 minuta.

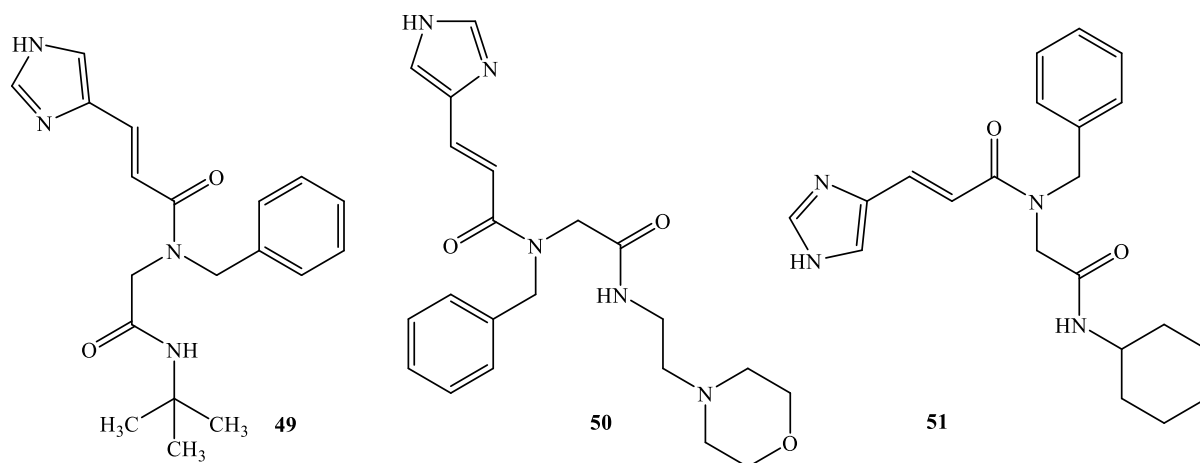
Spoj	Postupak A η / %	Postupak B η / %	Postupak C η / %
43	48	39	58
49	57	26	39
52	43	46	49
57	26	59	55
60	62	63	39

Za sintezu po metodi **A** reaktanti su otopljeni u metanolu, te su miješani 24 sata na sobnoj temperaturi. Iskorištenja reakcija bila su 36 – 62 %. U mehanokemijskoj sintezi korištena je minimalna količina metanola (LAG, 30 μ L). Reakcije su se odvijale 15 sati, uz iskorištenja 27 – 63 %. Kao otapalo u sintezi potpomognutoj mikrovalnim zračenjem (postupak **C**) korišten je acetonitril. Reakcije su bile gotove za svega nekoliko minuta. Iskorištenja reakcija iznosila su 39 – 58 %.

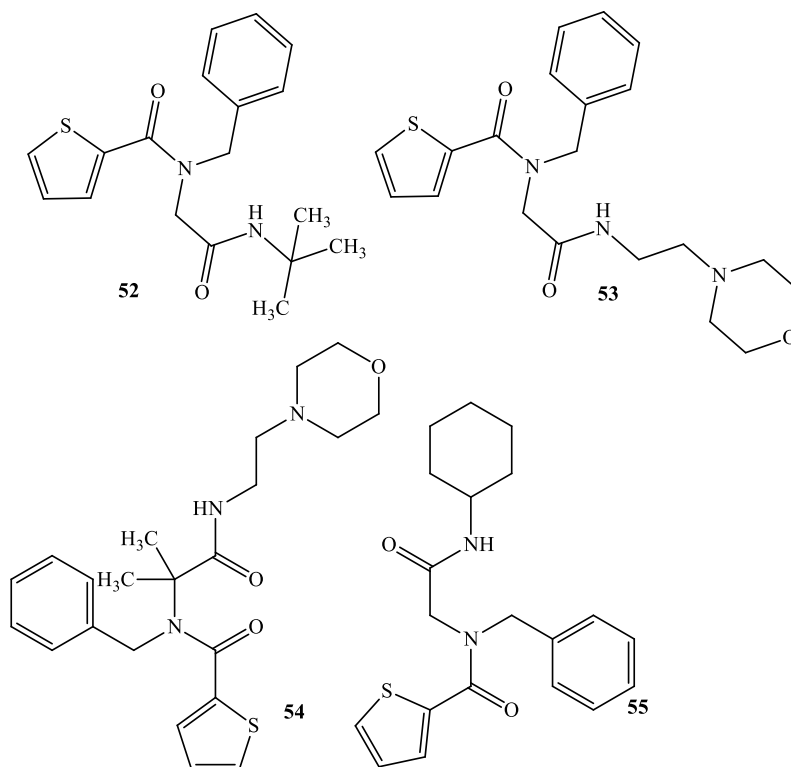
Usporedbom dobivenih rezultata i reakcijskih vremena za sintezu spojeva **43**, **49**, **53**, **56** i **60**, sinteza potpomognuta mikrovalnim zračenjem izabrana je za pripravu ostalih α -acilamino-amida.



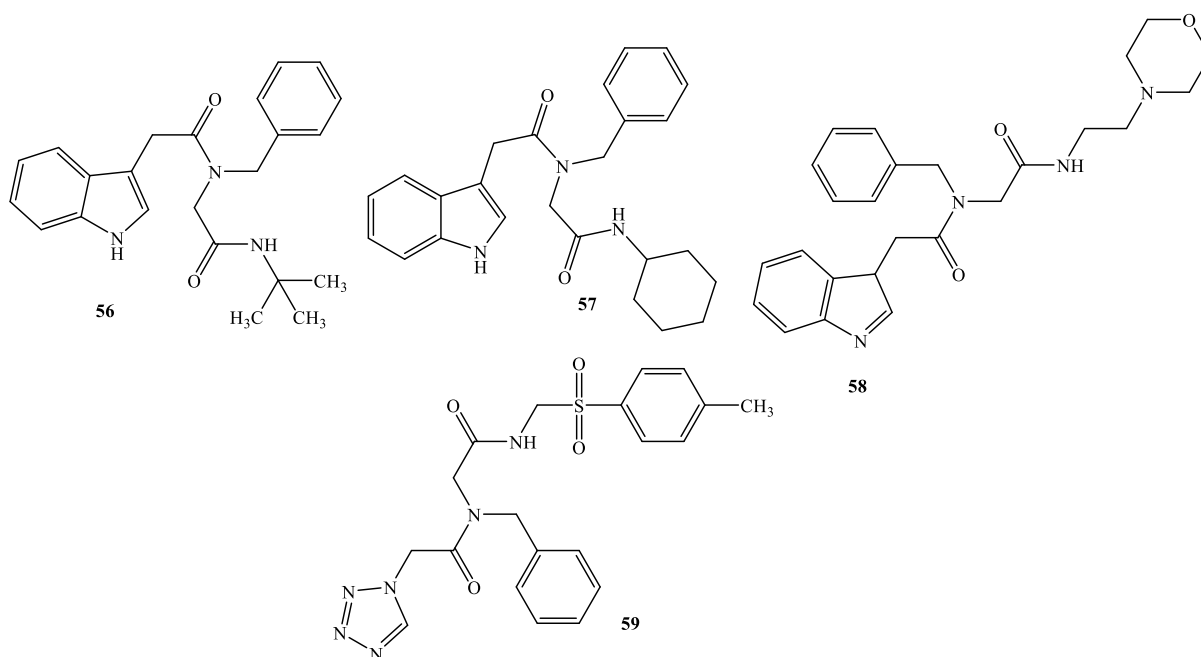
Slika 18. Pripravljene α -acilamino-amide s 2-pikolinskom komponentom.



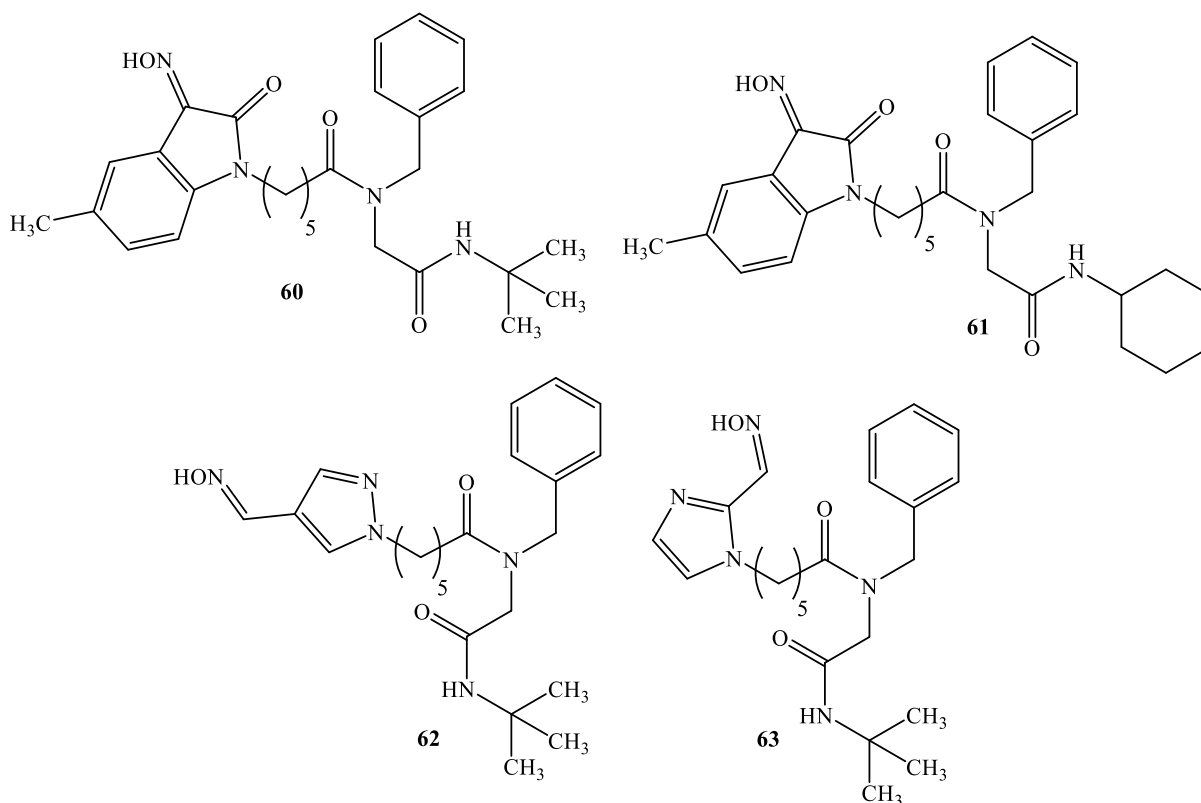
Slika 19. Pripravljene α -acilamino-amidi s (2E)-3-(imidazol-4-il)propen-kiselinom.



Slika 20. Pripravljene α -acilamino-amidi s tiofen-2-karboksilnom kiselinom.

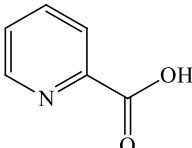
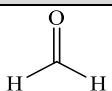
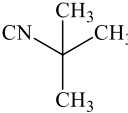
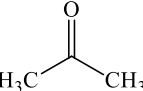
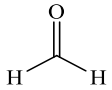
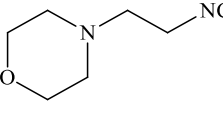
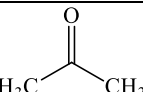
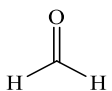
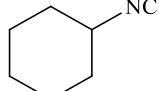
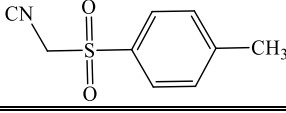
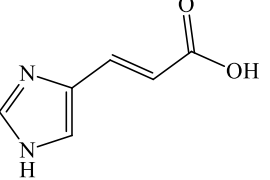
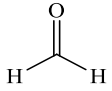
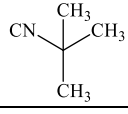
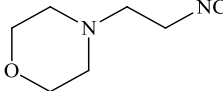
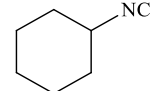
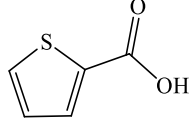
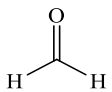
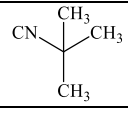
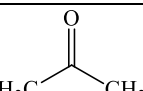
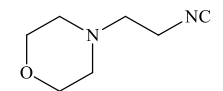
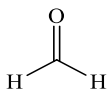
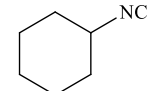
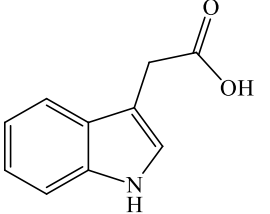
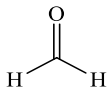
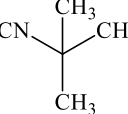
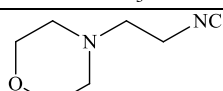
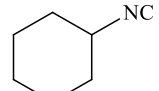


Slika 21. Pripravljene α -acilamino-amidi s indol-3-octenom kiselinom i tetrazol-1-karboksilnom kiselinom.



Slika 22. Pripravljene α -acilamino-amidi 6-supstituirane heksanske kiseline s oksimima izatina, pirazola i imidazola.

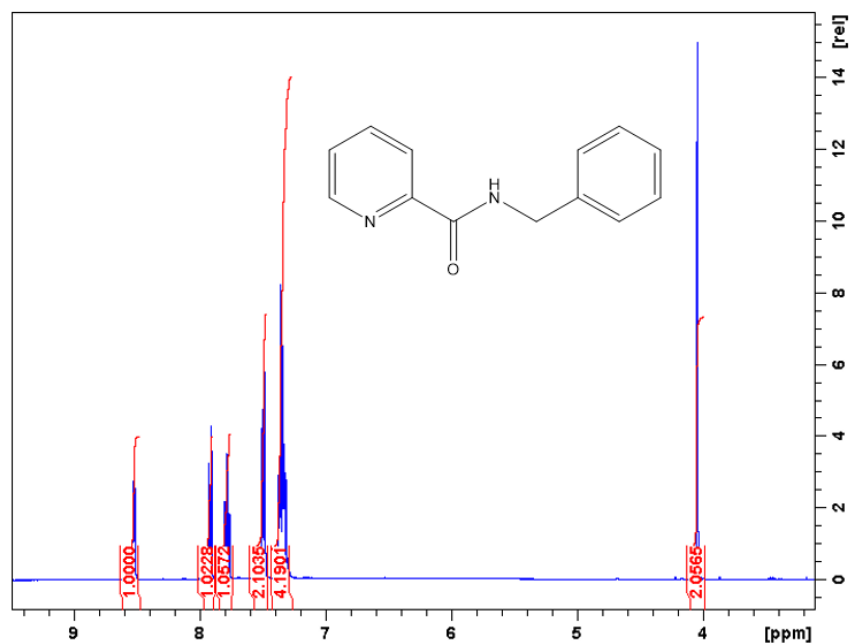
Tablica 6. Prikaz korištenih komponenti i iskorištenja za sintezu α -acilamino-amide **43** – **63**. U svim reakcijama za aaminsku komponentu korišten je benzilamin.

Spoj	Karboksilna kiselina	Karbonilni spoj	Izocijanid	η /%	
43				48	
44				24	
45				54	
46				29	
47					36
48					40
49				56	
50				29	
51				41	
52				43	
53				51	
54				53	
55				29	
56				57	
57				26	
58				43	

59				32
60				39
61				44
62				43
63				44

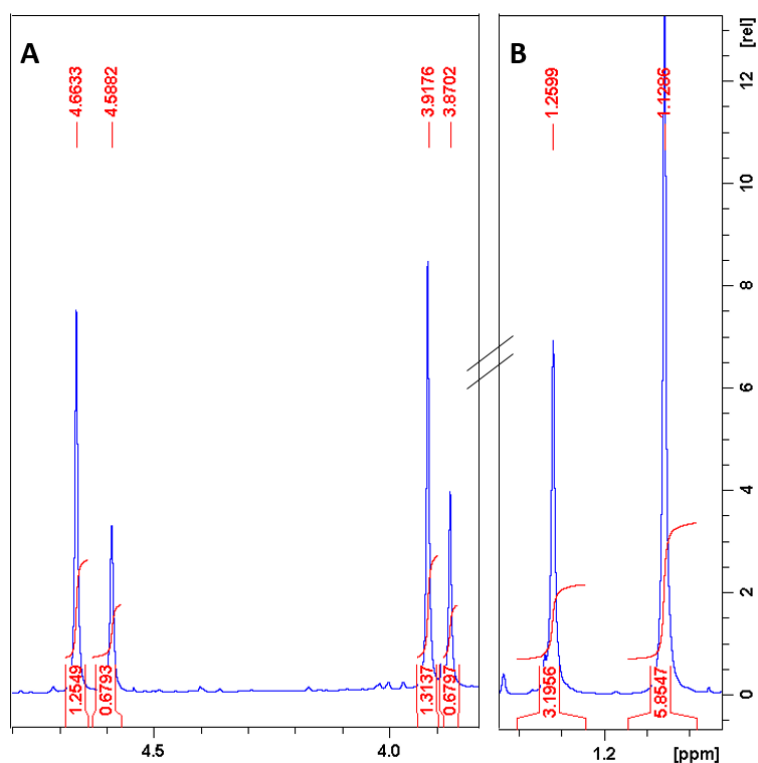
U svim reakcijama za karbonilnu komponentu korišteni su formaldehid ili aceton, odnosno dva simetrična karbonilna spoja. Razlog ovog odabira leži u izbjegavanju nastajanja kiralnog centra ukoliko se koriste nesimetrični aldehidi ili ketoni, što bi rezultiralo nastankom para enantiomera. Aldehidi se također koriste znatno više negoli ketoni (naročito formaldehid). Razlog tome leži u reaktivnosti, odnosno elektrofilnosti karbonilnih spojeva. Tako su zabilježene mnoge reakcije koje zamjenom aldehida s ketonima nisu dale tražene α -acilaminoamide.^{121,122}

Prilikom sinteza produkata **43** – **63** znatno izazovnijima također su se pokazale reakcije koje su umjesto formaldehida imale kao reaktant aceton. Prilikom prve reakcije dobivanja spoja **44**, sve četiri komponente su pomiješane i zagrijavane 5 minuta na 140 °C. Nakon odvajanja glavnog produkta kromatografijom na koloni pokazalo se kako glavni produkt nije željeni spoj **44** već *N*-benzilpikolinamid (slika 23). Što ukazuje kako je većina amina reagirala s kiselinom dajući amid, a ne s ketonom dajući željeni imin. Na temelju toga može se zaključiti kako je karboksilna skupina 2-pikolinske kiseline elektrofilnija od karbonilne skupine acetona. Stoga je u reakcijama s acetonom bila je nužna predkondenzacijska reakcija acetona i benzilamina kako bi se povećala vjerojatnost da će aceton i benzilamin međusobno u potpunosti izreagirati i dati željeni imin. No usprkos reakciji predkondenzacije, reakcije s acetonom su dale niža iskorištenja od onih u kojima je korišten formaldehid. Niža iskorištenja mogu se pripisati gubicima tijekom pročišćavanja spojeva.



Slika 23. Dio ^1H NMR spektra koji ukazuju na nastajanje *N*-benzilpikolinamid koji nastaje kao glavni produkt ukoliko se reakcija odvija bez predkondenzacije amina i ketona.

^1H i ^{13}C NMR spektri nekih od produkata pokazivali su dvostruke signale (slika 24).



Slika 24. Dio ^1H NMR spektra s dvostrukim signalima za: A) metilenske i B) *tert*-butilne skupine spoja **43**. Usporedbom integrala vrpce određeno je da udio *trans*-konformera iznosi 65 %, a *cis*-konformera 35 %.

Daljnja karakterizacija spojeva HRMS-om pokazala je kako se radi o čistim spojevima. Stoga je zaključeno kako dvostruki signali odgovaraju konformerima, a ne onečišćenjima. Omjeri konformera određeni su na temelju površine ^1H i intenziteta ^{13}C vrpce u NMR spektarima snimljenih u DMSO- d_6 (tablice 7 i 8). Prisustvo više konformera zabilježeno je i u produktima drugih Ugijevih reakcija.^{13,123,124}

Tablica 7. Omjer konformera opažen u ^1H NMR spektrima spojeva **43** – **63**. Omjer je određen na temelju integrala metilenskih vrpce koje se nalaze na $\sim 3,9$ ppm i $\sim 4,6$ ppm ^1H NMR spektra

Spoj	Omjer konformera	Spoj	Omjer konformera
43	65 : 35	54	100
44	65 : 35	55	100
45	65 : 35	56	40 : 60
46	85 : 15	57	40 : 60
47	65 : 35	58	40 : 60
48	65 : 35	59	45 : 55
49	55 : 45	60	65 : 35
50	55 : 45	61	65 : 35
51	50 : 50	62	65 : 35
52	100	63	65 : 35
53	100		

Također su snimljeni ^1H NMR spektri spoja **43** u D_2O i CDCl_3 . ^1H NMR spektar snimljen u D_2O dao je veoma slične omjere vrpce kao i spektar snimljen u DMSO- d_6 , no spektar snimljen u CDCl_3 ukazao je na značajne promjene. Vrpce koja se ondosi na *tert*-butilnu skupinu i metilensku skupinu koja potječe od benzilamina nisu bile dvostruke, dok su vrpce koje odgovaraju metilenskoj skupini koja potječe od formaldehida bile u omjeru 75 : 25.

Tablica 8. Omjer konformera opažen u ^{13}C NMR spektrima spojeva **43** – **63**. Omjer je određen na temelju intenziteta vrpce dobivenih ^{13}C NMR spektrom. *tert*-butilna skupina nalazi se na ~28 ppm, vrpce cikloheksilne skupine nalaze se na ~24, 25, 32 i 48 ppm, ugljikovih atoma morfolina na ~36, 53, 57 i 66 ppm, a metilenske skupine dobivene iz formaldehida i benzilamina na 49 i 51 ppm.

Spoj	Omjer konformera	Spoj	Omjer konformera
43	68 : 32	54	100
44	77 : 23 / 74 : 26 ^a	55	100
45	62 : 38 / 65 : 35 ^b	56	41 : 59 / 39 : 61
46	88 : 12 / 70 : 30 ^c	57	39 : 61 ^e
47	67 : 33 / 72 : 38 ^d	58	40 : 60
48	61 : 39	59	47 : 53
49	56 : 44	60	72 : 28 / 69 : 31 ^f
50	50 : 50	61	55 : 45 / 66 : 34 ^d
51	50 : 50 / 59 : 41 ^d	62	67 : 33 / 70 : 30 ^a
52	100	63	69 : 31 / 69 : 31 ^f
53	100		

^a Prvi omjer odnosi se na vrpce metilenske skupine benzilamina, a drugi na one *tert*-butilne skupine.

^b Prvi omjer odnosi se na vrpce metilenskih skupina benzilamina i formaldehida, a drugi na metilenske skupine morfolina.

^c Prvi omjer odnosi se na vrpce metilenske skupine bezilamina, a drugi na vrpce atoma ugljika koja potječe od acetona.

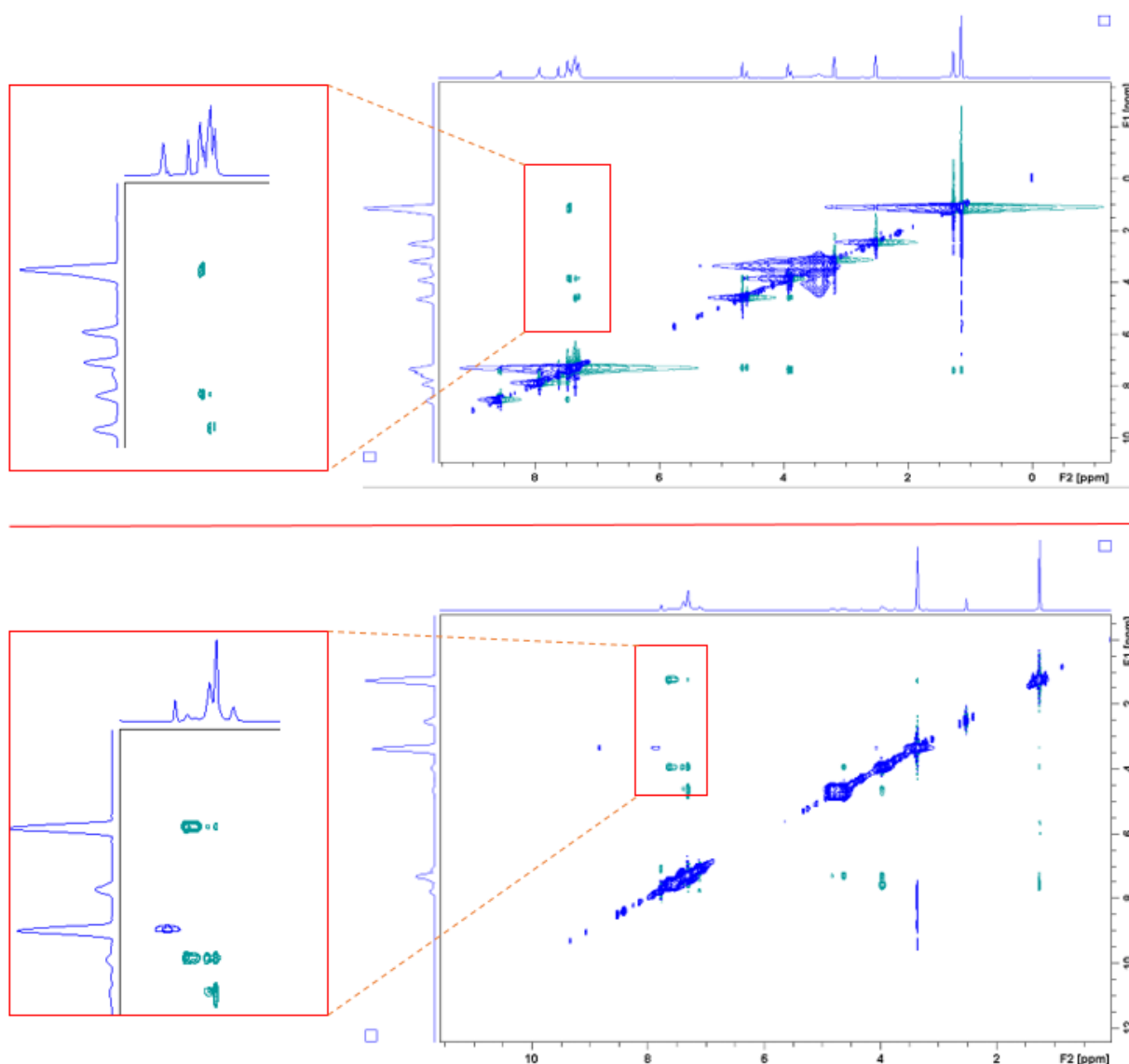
^d Prvi omjer odnosi se na vrpce atoma ugljika cikloheksilne skupine, a drugi na metilenske skupine dobivene iz benzilamina i formaldehida.

^e Omjer se odnosi na vrpce metilenskih skupina benzilamina i formaldehida. Vrpce morfolina nisu dvostruke.

^f Prvi omjer odnosi se na vrpce *tert*-butilne skupine, a drugi na metilenske skupine koje potječu od benzilamina i formaldehida.

Kako bi bolje razumjeli strukturu opaženih konformera, snimljen je NOESY NMR spektar α -acilamino-amida **43** i **52**, slika 25. Iz snimljenog NOESY spektra spoja **43** mogu se uočiti interakcije između protona *tert*-butilne skupine na 1,15 i 1,25 ppm i protona benzilnog prstena na 7,35 ppm i 7,44 ppm, kao i interakcije protona metilenskih skupina na 3,87, 3,92, 4,60 i 4,66 ppm s protonima benzilnog prstena na 7,43 i 7,47 ppm. Iz snimljenog NOESY spektra α -acilamino-amida **52** mogu se uočiti interakcije između protona *tert*-butilne skupine na 1,24 ppm i protona benzilnog prstena na 7,60 ppm, interakcije protona metilenskih skupina na 3,96 i 4,69 ppm s protonima benzilnog aromatskog prstena na 7,34 ppm, te *tert*-butilne skupine pri 1,24 ppm i protona metilenske skupine pri 3,96 ppm (slika 24). Poznato je da je kod monosupstituiranih acetamida supstituent u *cis*-položaju s obzirom na kisikov atom karboksilne skupine i u skladu s time u NMR spektru nisu opaženi različiti konformeri, dok je u

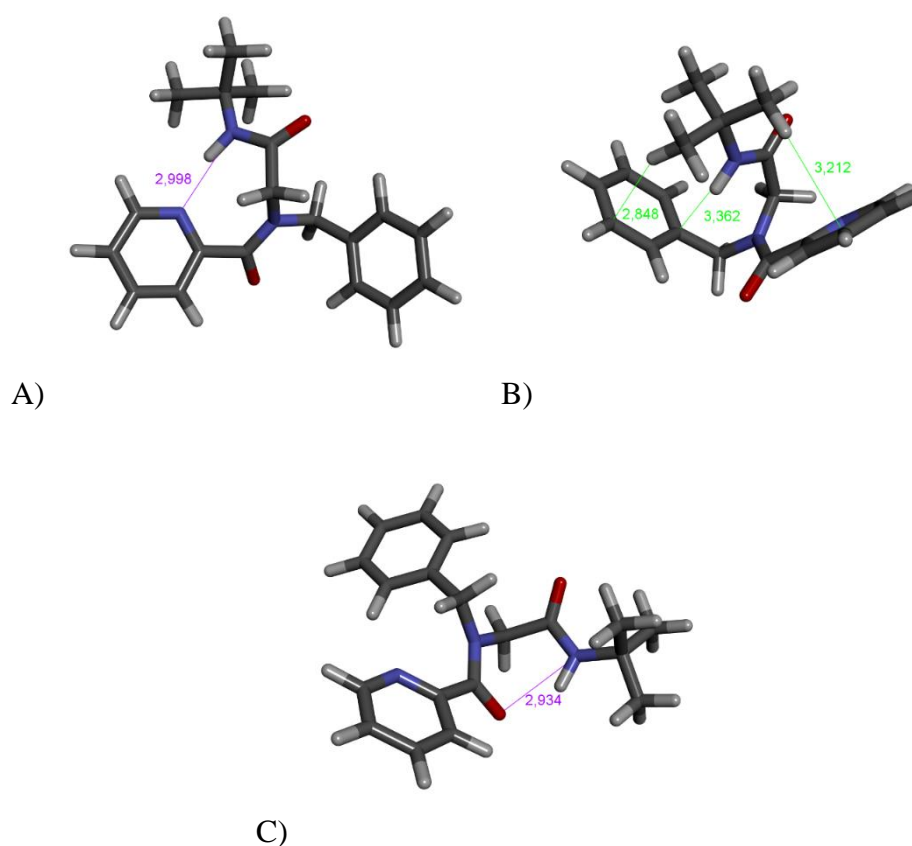
disupstituiranim acetamidima veći supstituent u stabilnijem konformeru u *cis*-položaju prema karboksilnom kisikovom atomu.¹²⁵



Slika 25. NOESY NMR spektar α -acilamino-amida **43** (gore) i **52** (dolje).

Provedeno je pretraživanje konformacijskog prostora molekulskim modeliranjem za spoj **43** analizom kompletne plohe potencijalne energije (engl. *potential energy surface*, PES). PES je razapeta u više dimenzijskom prostoru definiranom torzijskim koordinatama oko jednostrukih veza. Najvažniji predstavnici različitih izračunanih konformera najniže energije spoja **43** određeni molekulskim modeliranjem prikazani su na slici 26. Kao konformeri koji prevladavaju (≈ 52 %) određeni su oni s intramolekulskom vodikovom vezom između dušikovog atoma koji je donor vodikove veze monosupstituirane amidne skupine s piridinskim

atomom dušika (jedan od konformera, slika 26. A). Slijede konformeri kod kojih nema intramolekulske vodikove veze ($\approx 19\%$), no prevladavaju hidrofobne interakcije aromatskih sustava s atomima *tert*-butilne skupine (slika 26. B) te konformeri kod kojih postoji intramolekulska vodikova veza između dušikovog donora vodikove veze monosupstituirane amidne skupine s karboksilnom skupinom disupstituirane amidne skupine ($\approx 19\%$, slika 26. C). Konformeri A) i C) razlikuju se po konfiguraciji disupstituiranog amida (kod A) i B) konformera je benzilna skupina *cis* prema kisikovom atomu karboksilne skupine, dok je kod C) konformera benzilna skupina *trans*). U svim strukturama konformera, u monosupstituiranom amidu supstituent na dušiku je *cis* prema atomu kisika karboksilne skupine.

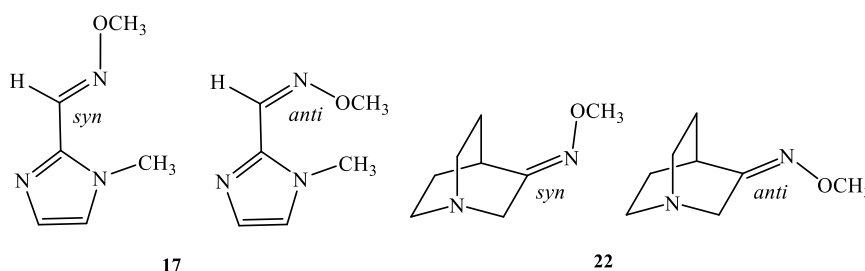


Slika 26. Konformeri α -acilamino-amida **43** određeni molekulskim modeliranjem: A) jedan od konformera najniže energije s intramolekulskom vodikovom vezom između monosupstituiranog amidnog atoma dušika i piridinskoga atoma dušika (označena ljubičastom crtom, udaljenost je dana u Å); B) jedan od konformera bez intramolekulske vodikove veze (odabrane udaljenosti nekih protona prema aromatskim prstenovima označene su zelenom crtom, udaljenosti su dane u Å); C) jedan od konformera najniže energije s intramolekulskom vodikovom vezom između monosupstituiranog amidnog atoma dušika i karboksilnog atoma kisika disupstituiranog amida (označena ljubičastom crtom, udaljenost je dana u Å).

4.4. STEREOKEMIJA *O*-SUPSTITUIRANIH OKSIMA

Iako je sinteza *O*-supstituiranih oksima **10** – **20** i **22** – **25** opisana u literaturi, stereokemija provedenih reakcija uglavnom je ostala neistražena.^{6,12,55,126}

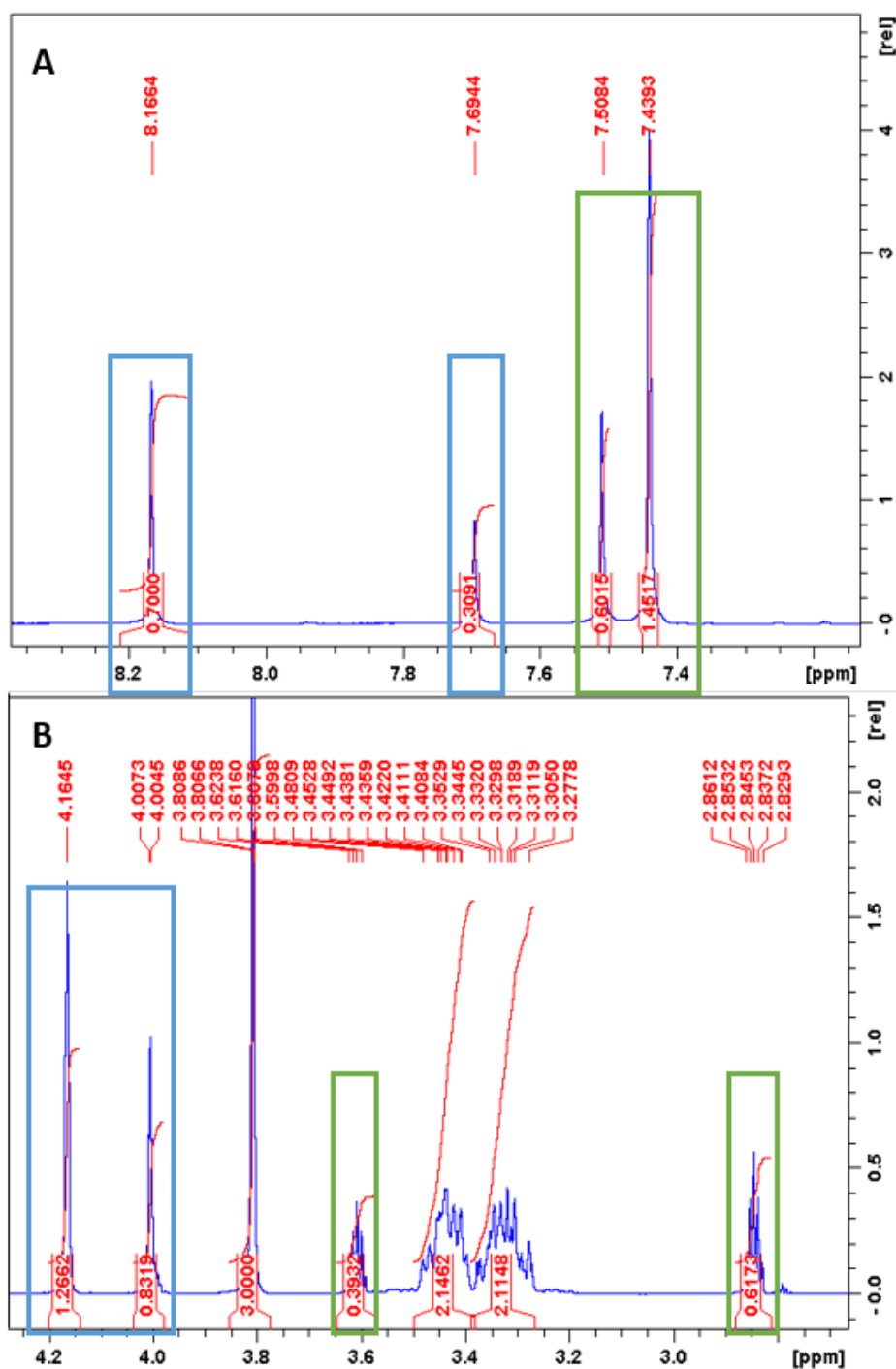
Iz ¹H NMR spektra oksima **22** dobivenog klasičnom sintezom iz kinuklidin-3-ona primijećeni su dvostruki signali za protone na položajima 2 i 4 kinuklidinskog prstena koji nisu odgovarali neizreagirano početnom spoju. Utvrđeno je kako se radi o smjesi *syn* i *anti* izomera kinuklidin-3-on-oksima-*O*-metil-etera (slika 27). Kako bi se proučila stereoselektivnost reakcija korištene su različite metode i reakcijski uvjeti. Tako su reakcije provedene na klasičan način, ali i mehanokemijski bez uporabe otapala i s minimalnom količinom otapala, te korištenjem mikrovalnog zračenja. Korištena su različita otapala (acetone, etanol, heksan, piridin i voda), različite baze (NaOH, KOH, K₂CO₃ i morfolin), te različito *O*-supstituiranih hidroksilamin-hidrokloridi (*O*-metilhidroksilamin, *O*-benzilhidroksilamin, *O*-*tert*-butilhidroksilamin i *O*-fenilhidroksilamin). Ketoksimi **22** – **25** pripremljeni su iz kinuklidin-3-ona i kinuklidin-3-on-hidroklorida.



Slika 27. Prikaz *syn* i *anti* izomera spojeva **17** i **22**.

Za određivanje omjera stereoizomera korištena je ¹H NMR spektroskopija. Omjer stereoizomera oksima derivata imidazola **10** – **20** određen je na temelju integrala singleta koji odgovara aldehidnom protonu (CH=N), a nalazi se na oko 8,20 ppm za *syn* izomer, odnosno 7,80 za *anti* izomer. Za usporedbu se također može iskoristiti singlet koji odgovara protonima na položaju 4 i 5 imidazalnog prstena, te se nalaze na oko 7,40 ppm za *syn*, odnosno na 7,50 za *anti* izomer. Omjera stereoizomera oksima kinuklidin-3-ona (**22** – **25**) može se odrediti usporedbom integrala kvinteta odnosno singleta koji odgovaraju protonima na položajima 4 i 2 kinuklidinskog prstena. Kvintet protona na položaju 4 se nalazi na oko 2,80 ppm za *syn* izomer, odnosno na 3,60 za *anti* izomer. Singlet protona na položaju 2 nalazi se na oko 4,25 ppm za *syn* izomer, odnosno 4,10 za *anti* izomer (slika 28). Konstanta sprege kvinteta bila je jednaka za oba stereoizomera i iznosila je 3,2 Hz. Dobivene izomere nije bilo moguće razdvojiti

kromatografijom na koloni. Imidazolski prsten u produktima je bio protoniran ako su se reakcije odvijale bez baze.



Slika 28. Dio ^1H NMR spekta koji pokazuje A) smjesu *syn* i *anti* stereoisomera oksima derivata imidazola i B) smjesu *syn* i *anti* stereoisomera oksima derivata kinuklidina

Sinteze etera aldoksima **10** – **20** pokazale su se uglavnom manje stereoselektivne od sinteza etera ketoksima **22** – **25**. Za provjeru stereoselektivnosti sinteze spojeva **10** – **20**

korištena je klasična sinteza (**A**) i mehanokemijska sinteza (**B**). Niti jedna metoda i reakcijski uvjeti nisu dali samo jedan izomer. Najniža selektivnost zapažena je u reakciji *N*-nesupstituiranog karbaldehida imidazola i najmanjeg supstituiranog hidroksilamin-hidroklorida (*O*-metilhidroksilamina), što bi se moglo objasniti izostankom steričkih smetnji. Reakcije *N*-metil- i *N*-benzil-supstituiranih karbaldehida imidazola pokazale su selektivnost od 85 – 97 % u korist *syn* izomera (tablica 9). Količina otapala korištenog pri mljevenju (15 μ L ili 30 μ L), te vrijeme trajanja reakcija nije znatno utjecalo na stereoselektivnost.

Tablica 9. Prikaz stereoselektivnosti sinteze *O*-supstituiranih aldoksima imidazola **10** – **20** klasičnom sintezom (**A**) i mehanokemijskom sintezom (**B**) uz različite reakcijske uvjete.

Spoj	R ₂	Postupak	Otapalo	Baza	Omjer izomera <i>syn</i> : <i>anti</i>
10	CH ₃	A	Etanol	–	80 : 20
10	CH ₃	B	–	–	65 : 35
10	CH ₃	B	–	NaOH	70 : 30
10	CH ₃	B	Etanol	–	70 : 30
10	CH ₃	B	Heksan	–	65 : 35
11	C ₆ H ₅ CH ₂	A	–	–	85 : 15
11	C ₆ H ₅ CH ₂	B	–	–	75 : 25
11	C ₆ H ₅ CH ₂	B	–	NaOH	85 : 15
11	C ₆ H ₅ CH ₂	B	Etanol	–	80 : 20
11	C ₆ H ₅ CH ₂	B	Heksan	–	85 : 15
12	C(CH ₃) ₃	A	–	–	90 : 10
12	C(CH ₃) ₃	B	–	–	75 : 25
12	C(CH ₃) ₃	B	–	NaOH	85 : 15
12	C(CH ₃) ₃	B	Etanol	–	85 : 15
12	C(CH ₃) ₃	B	Heksan	–	75 : 25
13	C ₆ H ₅	A			90 : 10
13	C ₆ H ₅	B	–	–	70 : 30
13	C ₆ H ₅	B	–	NaOH	90 : 10
13	C ₆ H ₅	B	Etanol	–	75 : 25
13	C ₆ H ₅	B	Heksan	–	65 : 35
14	CH ₃	B	–	–	90 : 10
15	C ₆ H ₅ CH ₂	B	–	–	95 : 5
16	C(CH ₃) ₃	B	–	–	95 : 5
17	CH ₃	B	–	–	90 : 10
18	C ₆ H ₅ CH ₂	B	–	–	90 : 10
19	C(CH ₃) ₃	B	–	–	85 : 15
20	C ₆ H ₅	B	–	–	85 : 15

Sinteze ketoksima **22** – **25** pokazale su se stereoselektivnijima, u nekim slučajevima i stereospecifičnima – nastaje samo *anti* izomer. U svrhu provjere stereoselektivnosti korištena je klasična sinteza (**A**), mehanokemijska sinteza (**B**), te sinteza potpomognuta mikrovalnim zračenjem (**C**), tablica 10). Kao početni ketoni koristili su se kinuklidin-3-on i njegova hidrokloridna sol.

Tablica 10. Sinteza spojeva **22** – **25** klasičnom sintezom (**A**), mehanokemijskom sintezom (**B**) te sintezom potpomognutom mikrovalnim zračenjem (**C**) uz različite reakcijske uvjete.

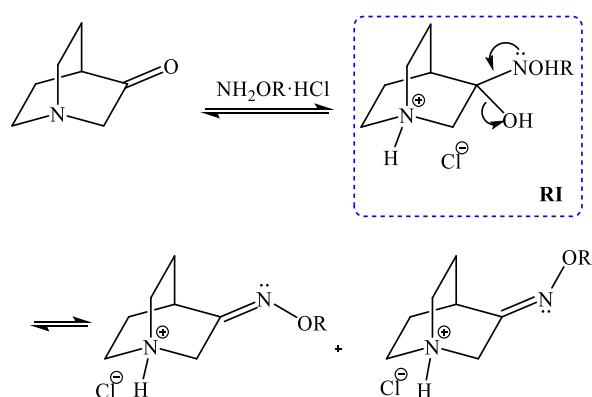
Produkt	Početni spoj	Postupak	Otopalo	Baza	Omjer izomera <i>anti</i> : <i>syn</i> *
22	Kinuklidin-3-on	A	Etanol	–	60 : 40
			–	–	55 : 45
		B	Etanol	–	100
			Heksan	–	100
			Piridin	–	50 : 50
			Acetonitril	–	95 : 5
		C	Etanol	–	65 : 35
	Heksan		–	75 : 25	
	–		–	–	
	Kinuklidin-3-on-hidroklorid	A	Etanol	–	90 : 10
			–	NaOH	100
		B	Etanol	NaOH	60 : 40
			–	K ₂ CO ₃	100
			Voda	–	100
–			–	100	
C		Acetonitril	–	100	
		Acetonitril	NaOH	100	
		Acetonitril	K ₂ CO ₃	100	
		Etanol	NaOH	55 : 45	
	Piridin	–	85 : 15		
	–	–	–		
23	Kinuklidin-3-on	A	Etanol	–	70 : 30
			–	–	70 : 30
		B	Etanol	–	90 : 10
			Heksan	–	75 : 25
			Piridin	–	80 : 20
			Acetonitril	–	100
		C	Etanol	–	85 : 15
	–		–	–	
	–		–	–	
	Kinuklidin-3-on-hidroklorid	A	Etanol	–	100
			Piridin	–	100
		B	–	NaOH	100
			Etanol	NaOH	95 : 5
			–	K ₂ CO ₃	70 : 30
Voda			–	100	
24	Kinuklidin-3-on	A	Etanol	–	95 : 5
			–	–	80 : 20
		B	Etanol	–	75 : 25
			Heksan	–	75 : 25
			Piridin	–	75 : 25
			Acetonitril	–	100
		C	Etanol	–	90 : 10
	–		–	–	
	–		–	–	
	Kinuklidin-3-on-hidroklorid	B	Piridin	–	75 : 25
		B	–	NaOH	100
		B	Etanol	NaOH	70 : 30
		B	–	K ₂ CO ₃	100
	25	Kinuklidin-3-on	A	Etanol	–
–				–	50 : 50
B			Etanol	–	45 : 55
			Heksan	–	60 : 40
Kinuklidin-3-on-hidroklorid		A	Etanol	–	100
			–	NaOH	100
		B	Etanol	NaOH	100
			–	K ₂ CO ₃	90 : 10

*Potpuna stereoselektivnost odnosi se na *anti* izomer

Najniža selektivnost dobivena je u reakcijama kinuklidin-3-ona s *O*-metilhidroksilamin- i *O*-fenilhidroksilamin-hidrokloridima. Zanimljivo je da su sve reakcije s kinuklidin-3-on-hidrokloridom u prisustvu NaOH bile stereospecifične uz nastanak *anti* izomera. Dodatkom etanola (LAG) ta selektivnost opada.

4.4.1. Konformacijska analiza stereoizomera

Prilikom adicije *O*-supstituiranog hidroksilamina na karbonilnu skupinu nastaje nestabilan reakcijski međuprodukt (**RI**). Eliminacijom protonirane hidroksilne skupine mogu nastati *anti* i *syn* izomeri oksima **22** – **25** (shema 37).

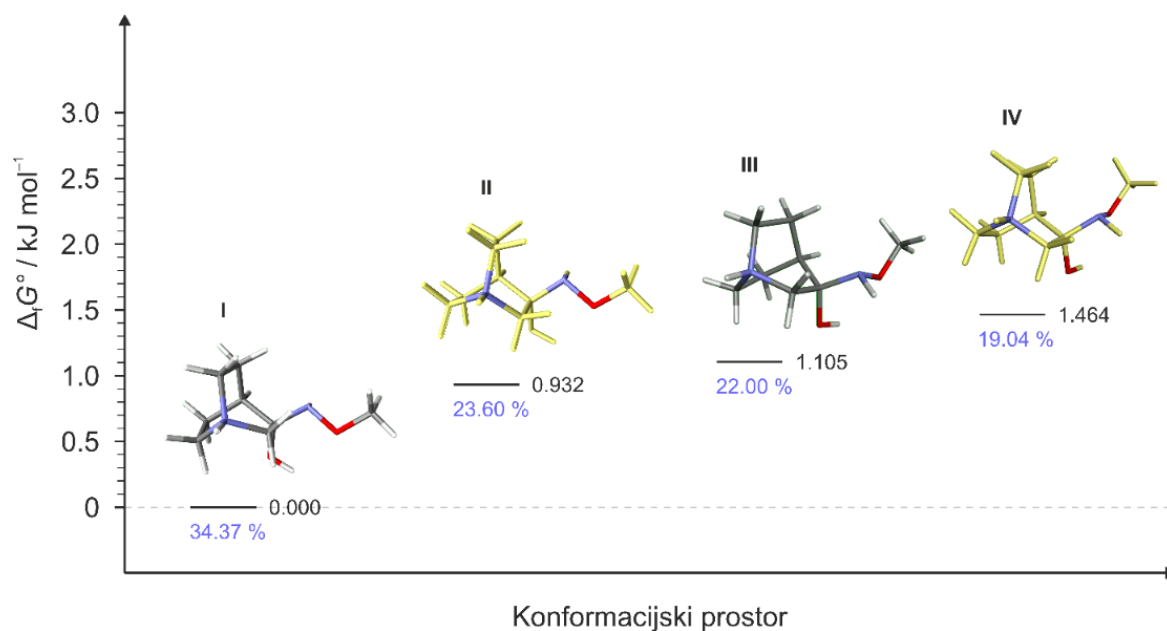


Shema 37. Predloženi mehanizam nastajanja izomera oksima **22** – **25**. **RI** je reakcijski međuprodukt.

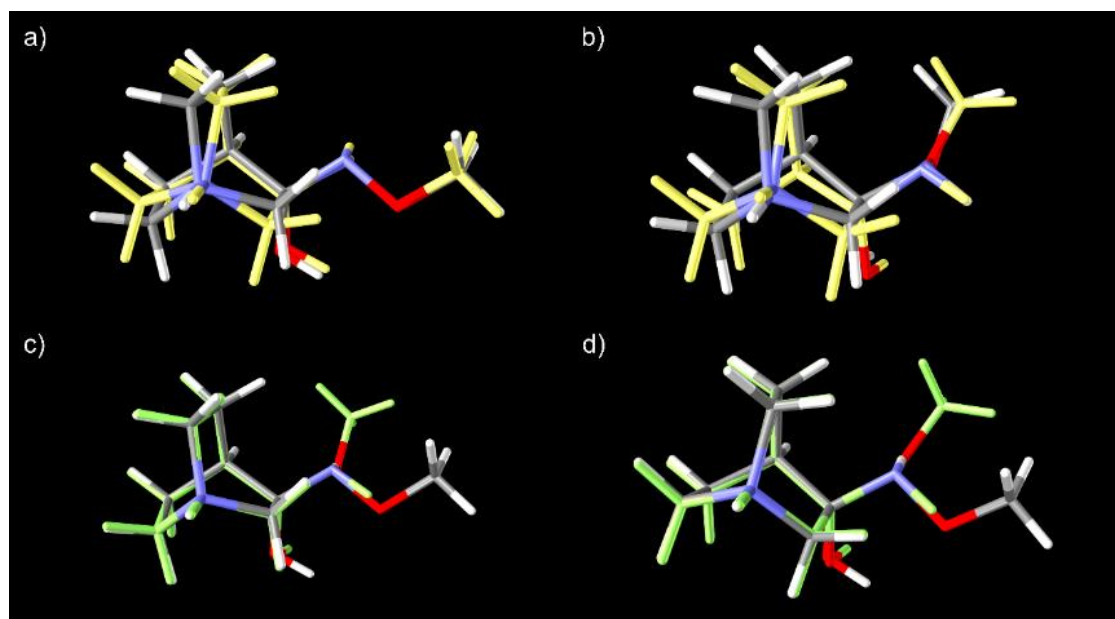
Kako bi objasnili nastanak stereoizomera prilikom sinteze spojeva **22** – **25** provedena je potpuna konformacijska analiza njihovih reakcijskih međuprodukata (**RI22** – **RI25**) molekulskim modeliranjem. Potpuni konformacijski prostor određen je sistematskim pretraživanjem plohe potencijalne energije obuhvaćene svim mogućim torzijskim stupnjevima slobode (slike 29 – 33).

Za **RI22** pronađena su 4 relevantna konformera koja se mogu svrstati u dvije različite politopne skupine. Konformeri **RI22-I** i **RI22-II** pripadaju politopnoj skupini niže energije, te iz njih nastaje produkt *anti* konfiguracije. Konformeri **RI22-III** i **RI22-IV** pripadaju politopnoj skupini više energije, te iz njih nastaje produkt *syn* konfiguracije. Razlika u energiji konformera unutar iste skupine odnosi se na konformaciju bicikličkog prstena (slika 29).

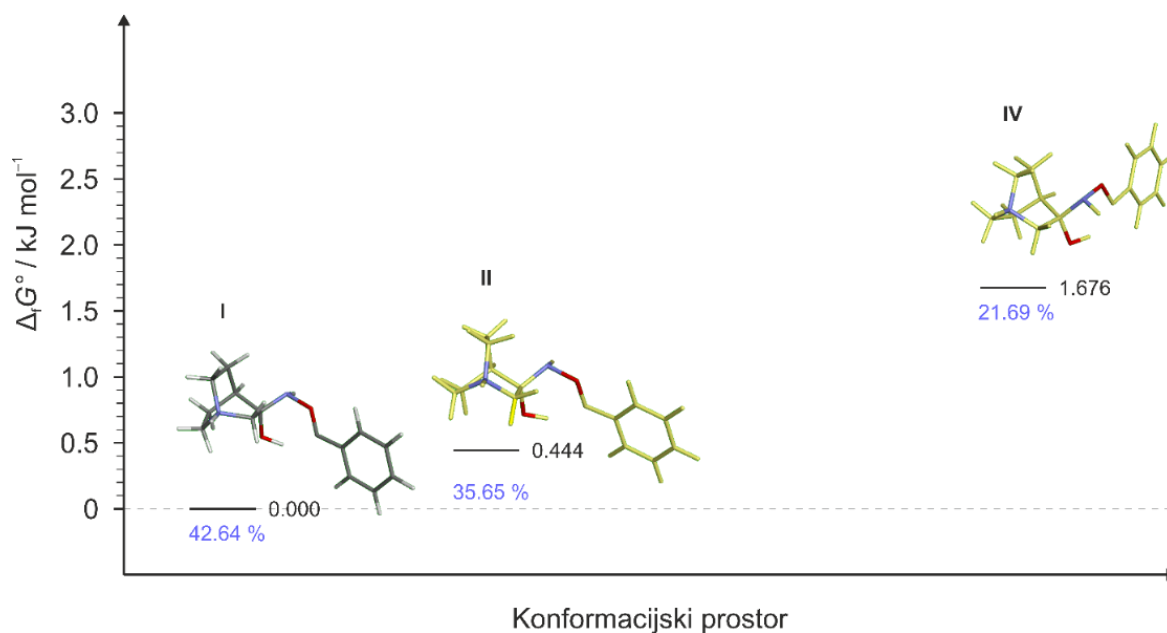
Više konformera pronađeno je za **RI23** i **RI24**, no u oba slučaja samo su tri bila relevantna. Konformer **RI23-IV** energetski se nalazio veoma visoko, te je njegov relativni udio iznosio svega 1 %, dok **RI24-III** nije ni pronađen (slike 31 i 32).



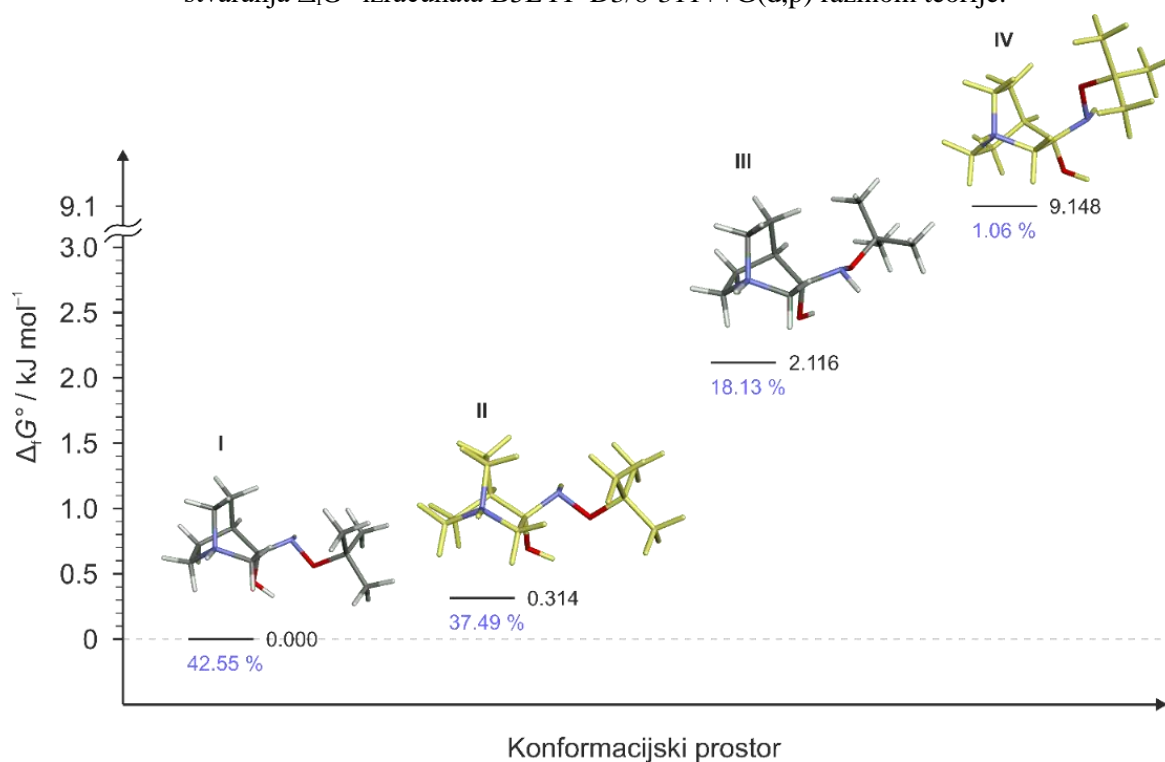
Slika 29. Četiri konformera **22·HCl** najnižih energija i njihove standardne Gibbsove energije stvaranja $\Delta_f G^\circ$ izračunata B3LYP-D3/6-311++G(d,p) razinom teorije.



Slika 30. **a)** Konformeri politopa **RI22-I** i **RI22-II** koji se uglavnom razlikuju u konformaciji bicikličkoga sustava (žuto je označen konformer više energije), **b)** konformeri politopa **RI22-III** i **RI22-IV** koji se uglavnom razlikuju u konformaciji bicikličkoga sustava (žuto je označen konformer više energije), **c)** politopi koji se razlikuju u prostornom rasporedu amino skupine (**RI22-I** i **RI22-III**), **d)** politopi koji se razlikuju u prostornom rasporedu amino skupine (**RI22-II** i **RI22-IV**) (zeleno je označen konformer više energije).

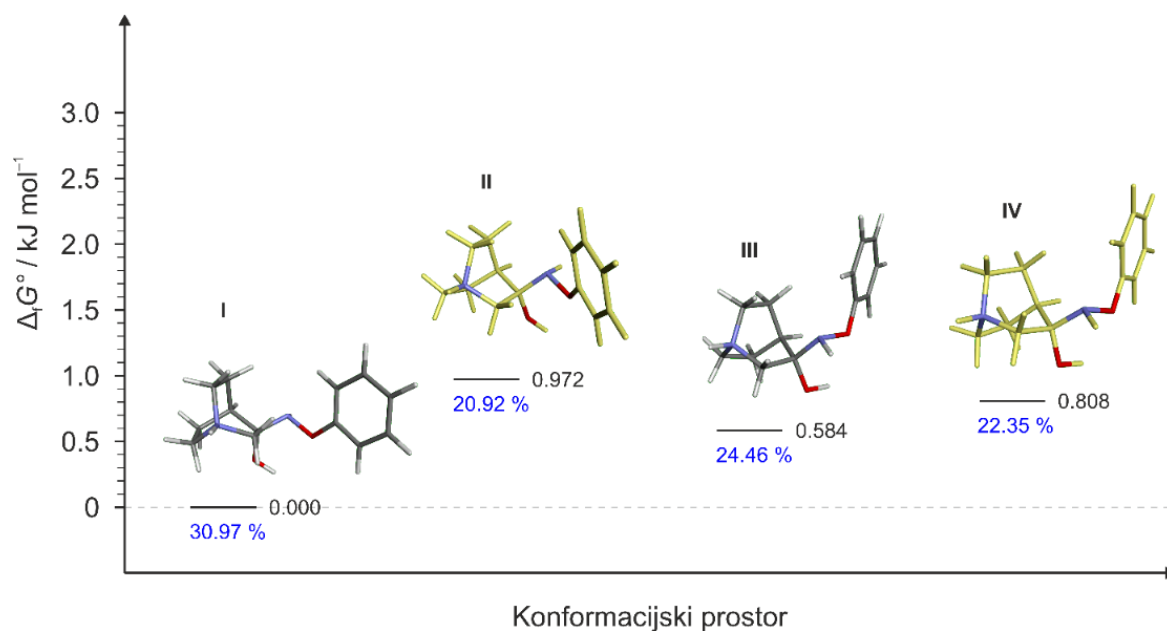


Slika 31. Četiri konformera **23**·HCl najnižih energija i njihove standardne Gibbsove energije stvaranja $\Delta_f G^\circ$ izračunata B3LYP-D3/6-311++G(d,p) razinom teorije.



Slika 32. Četiri konformera **24**·HCl najnižih energija i njihove standardne Gibbsove energije stvaranja $\Delta_f G^\circ$ izračunata B3LYP-D3/6-311++G(d,p) razinom teorije.

Za **RI25** dobivena su 4 energetski relevantna konformera (slika 33). Kao u prijašnjim slučajevima konformeri se mogu podijeliti u dvije skupine politopa. Tako iz **RI25-I** i **RI25-II** nastaje *anti* produkt, dok iz **RI25-III** i **RI25-IV** nastaje *syn* produkt.



Slika 33. Četiri konformera spoja **25**·HCl najnižih energija i njihove standardne Gibbsove energije stvaranja $\Delta_f G^\circ$ izračunate na B3LYP-D3/6-311++G(d,p) razini teorije.

Kvantno kemijskim računima na B3LYP-D3/6-311++G(d,p) razini teorije izračunate su relativne energije *anti* i *syn* stereoizomera spojeva **22** – **25**. U svim slučajevima energija *syn* stereoizomera bila je znatno viša od one *anti* izomera (tablica 11).

Tablica 11. Izračunata razlika standardne Gibbsove energije stvaranja $\Delta\Delta_f G^\circ$ za *anti* i *syn* izomere hidroklorida etera supstituiranih ketoksima **22** – **25**.

Spoj	$\Delta\Delta_f G^\circ / \text{kJ mol}^{-1}$
<i>anti</i> - 22 ·HCl	0,00
<i>syn</i> - 22 ·HCl	13,77
<i>anti</i> - 23 ·HCl	0,00
<i>syn</i> - 23 ·HCl	10,34
<i>anti</i> - 24 ·HCl	0,00
<i>syn</i> - 24 ·HCl	8,84
<i>anti</i> - 25 ·HCl	0,00
<i>syn</i> - 25 ·HCl	10,41

§ 5. ZAKLJUČAK

- Pripravljani su *N*-benzilni (**1**) i *N*-metilni (**2**) derivati imidazola te *N*-metilbenzimidazol (**3**), kao i njihovi 2-karbaldehidi (**4** – **6**) korištenjem *N,N*-dimetilformamida i *n*-butillitija kao baze. Identificirana su i dva nusprodukta (2-butil-1-metilbenzimidazola i 1,1'-dimetil-2,2'-bibenzimidazola **6'** i **6''**) koji nastaju tijekom sinteze karbaldehida **6** što ukazuje na smanjenje elektronske gustoće na položaju dva benzimidazolnog prstena u odnosu na imidazol, zbog elektron-odvlačećih efekta sraštenog benzenskog prstena.
- Iz odgovarajućih 2-karbaldehida redukcijom su pripravljani 2-hidroksimetilni derivati *N*-metilimidazola (**7**) i *N*-metilbenzimidazola (**8**). Nadalje, reakcijom spoja **5** s hidroksilamin-hidrokloridom pripremljen je oksimski derivat 3-benzil-2-hidroksiiminometilimidazola (**9**). Pripremljena je i serija oksimskih etera reakcijom s *O*-supstituiranim hidroksilamin-hidrokloridima: a) s imidazol-2-karbalhidom: *O*-metilni (**10**), *O*-benzilni (**11**), *O*-*tert*-butilni (**12**), *O*-fenilni (**13**); b) sa spojem **5**: *O*-metilni (**14**), *O*-benzilni (**15**), *O*-*tert*-butilni (**16**); c) sa spojem **4**: *O*-metilni (**17**), *O*-benzilni (**18**), *O*-*tert*-butilni (**19**), *O*-fenilni (**20**). Stereoselektivnost reakcija klasične te mehanokemijske sinteze detaljno je istražena uz pomoć ¹H NMR spektroskopije. Najbolja stereoselektivnost dobivena je mehanokemijskom sintezom spojeva **15** i **16** (omjer izomera 95 : 5).
- Pripravljani su i 3-hidroksiiminokinuklidin (**21**) te njegovi *O*-metilni (**22**), *O*-benzilni (**23**), *O*-*tert*-butilni (**24**) i *O*-fenilni (**25**) eteri. Prilikom sinteze navedenih oksima zapaženo je nastajanje *anti* i *syn* konfiguracijskih izomera. Stereoselektivnost reakcija detaljno je istražena uz pomoć ¹H spektroskopije nuklearne magnetske rezonancije. Nađeno je da su najbolji uvjeti za stereospecifičnu sintezu sva četiri etera oksima dodavanjem natrijevog hidroksida kao baze u reakciju s kinuklidin-3-on-hidrokloridom i odgovarajućim supstituiranim hidroksilaminom mehanokemijskom sintezom

bez otapala (nastaje samo *anti* izomer). Konformacijskom analizom dobiveni su konformeri međuprodukata koji se mogu svrstati u politopne skupine niže i više energije. Kvantno kemijski računi na B3LYP-D3/6-311++G(d,p) razini teorije korišteni su za izračune strukture i energije *anti* i *syn* stereoizomera spojeva **22** – **25**. Potvrđeno je da je energija *anti* stereoizomera kod svih spojeva niža od one *syn* izomera.

- Serija *N*-kvaternih derivata imidazolskog derivata **9** pripravljena je reakcijom s odgovarajuće supstituiranim alkil-halogenidima: *N*-metil- (**26**), *N*-benzil- (**27**), *N*-(3-fluorbenzil)- (**28**), *N*-(4-fluorbenzil)- (**29**), *N*-(3,4-difluorbenzil)- (**30**), *N*-(3-trifluorometilbenzil)- (**31**), *N*-(4-trifluorometilbenzil)- (**32**); te *N*-kvaternih derivata kinuklidina **21**: *N*-metil- (**33**), *N*-benzil- (**34**), *N*-(3-fluorbenzil)- (**35**), *N*-(4-fluorbenzil)- (**36**), *N*-(3,4-difluorbenzil)- (**37**), *N*-(3-trifluorometilbenzil)- (**38**), *N*-(4-trifluorometilbenzil)- (**39**).
- Provedene su i sinteze *O*-dialkilkarbamoiliranih oksima 1-benzilimidazola: *O*-(*N,N*-dimetilkarbamoilni) derivat **40**, *O*-(*N,N*-difenilkarbamoilni) derivat **41** te monosupstituirani derivat karbamata oksima *O-N*-fenilkarbamoil-oksim **42**. Spojevi su pokazali izrazito nestabilnima u vodenim otopinama te stoga ne spadaju u željenu skupinu bioaktivnih spojeva.
- Ugijevom višekomponentnom reakcijom pripravljena je i knjižnica od dvadeset novih α -acilamino-amida koji do sada nisu opisani u literaturi. Pripravljani su derivati piridin-2-karboksilne kiseline (**43** – **48**), imidazolakrilne kiseline (**49** – **51**), tiofen-2-karboksilne kiseline (**52** – **55**), indol-3-octene kiseline (**56** – **58**) te tetrazol-1-karboksilne kiseline (**59**). Sintetizirani su i Ugijevi produkti oksimskih derivata izatin- (**60**, **61**), pirazol- (**62**) i imidazol- (**63**) heksanskih kiselina. Kao najbolja metoda za pripremu spojeva pokazala se sinteza potpomognuta mikrovalnim zračenjem. Za detektiranje konformera α -acilamino-amida u otopini primijenjena je spektroskopija nuklearne magnetske rezonancije, a molekulskim modeliranjem određene su strukture tri najvažnija konformera od kojih dva imaju intramolekulske vodikove veze. Pokazano je da mogu nastati stabilni *cis* i *trans* konformeri s obzirom na disupstituirani amid, no svi konformeri

najnižih energija imaju supstituent na dušiku *cis* prema karboksilnom atomu kisika kod monosupstituirane amidne skupine.

- Strukture pripremljenih spojeva potvrđene su klasičnim analitičkim metodama (FTIR, 1D i 2D ^1H NMR, ^{13}C NMR i HRMS). Reakcije dobivanja većine spojeva provedene su na klasičan način, no također i mehanokemijski, te sintezom potpomognutom mikrovalnim zračenjem. Novi načini sinteze mehanokemijom i primjenom sinteze potpomognute mikrovalnim zračenjem pokazali su se kao dobra alternativa klasičnim postupcima sinteze istraživanih klasa spojeva.

§ 6. POPIS OZNAKÂ, KRATICÂ I SIMBOLÂ

Ac - acetilna skupina

AChE - acetilkolinesteraza

ATR - prigušena totalna refleksija (engl. *Attenuated total reflectance*)

bzl - benzilna skupina

Chex - cikloheksilna skupina

DMF - dimetilformamid

DMSO - dimetil-sulfoksid

HRMS - spektrometrija masa visoke razlučivosti (engl. *High resolution mass spectrometry*)

im - imidazol

in - indol

FTIR - infracrvena spektroskopija s Fourierovom transformacijom (engl. *Fourier-transform infrared spectroscopy*)

KM - kuglični mlin

LAG - mljevenje potpomognuto minimalnom količinom tekućine (engl. *Liquid assisted grinding*)

morph - morfolin

MW - mikrovalno zračenje

NMR - nuklearna magnetska rezonancija

Ph - fenil

py - piridin

tBu - *tert*-butilna skupina

THF - tetrahidrofuran

tio - tiofen

TLC - tankoslojna kromatografija (engl. *thin layer chromatography*)

TMS - tetrametilsilan

UV - ultraljubičasto (eng. *ultraviolet*)

§ 7. LITERATURNI IZVORI

1. J. C. Warner, P. T. Anastas, *Green Chemistry: Theory and Practice*, 1. izdanje, Oxford University Press, Oxford, 1998.
2. J. Kostal, A. Voutchkova-Kostal, P. T. Anastas, J. B. Zimmerman, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **112** (2015) 6289–6294.
3. S. W. Jonathan Clayden, N. Greeves, *Organic Chemistry*, 2. izdanje, Oxford University Press, New York, 2012.
4. C. E. Song, *Cinchona alkaloids in synthesis and catalysis*, 1. izdanje, Wiley-VCH, Weinheim, 2009.
5. D. Balan, H. Adolfsson, *Tetrahedron Lett.* **44** (2003) 2521–2524.
6. A. Zandona, M. Katalinić, G. Šinko, A. Radman Kastelic, I. Primožič, Z. Kovarik, *Arch. Toxicol.* **94** (2020) 3157–3171.
7. C. B. Aakeröy, A. S. Sinha, K. N. Epa, C. L. Spartz, J. Desper, *Chem. Commun.* **48** (2012) 11289–11291.
8. A. D. Katsenis, A. Puškarić, V. Štrukil, C. Mottillo, P. A. Julien, K. Užarević, M. H. Pham, T. O. Do, S. A. J. Kimber, P. Lazić, O. Magdysyuk, R. E. Dinnebier, I. Halasz, T. Friščić, *Nat. Commun.* **6** (2015) 23
9. P. J. Walsh, H. Li, C. A. de Parrodi, *Chem. Rev.* **107** (2007) 2503–2545.
10. J. L. Do, T. Friščić, *ACS Cent. Sci.* **3** (2017) 13–19.
11. A. Mishra, R. Dubey, *Green Chemistry for Environmental Remediation*, poglavlje u knjizi: R. Sanghi, V. Singha (ur), *Green Chemistry for Environmental Remediation*, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New York, SAD, 2011, 379–424.
12. I. Primožič, T. Hrenar, K. Baumann, L. Krišto, I. Križič, S. Tomić, *Croat. Chem. Acta* **87** (2014) 153–160.
13. M. C. De Koning, M. J. A. Joosen, F. Worek, F. Nachon, M. Van Grol, S. D. Klaassen, D. P. W. Alkema, T. Wille, H. M. De Bruijn, *J. Med. Chem.* **60** (2017) 9376–9392.
14. L. Zhang, X. M. Peng, G. L. V. Damu, R. X. Geng, C. H. Zhou, *Med. Res. Rev.* **34** (2014) 340–437.
15. C. S. Grasso, Y. M. Wu, D. R. Robinson, X. Cao, S. M. Dhanasekaran, A. P. Khan, M. J. Quist, X. Jing, R. J. Lonigro, J. C. Brenner, I. A. Asangani, B. Ateeq, S. Y. Chun, J. Siddiqui, L. Sam, M. Anstett, R. Mehra, J. R. Prensner, N. Palanisamy, G. A. Ryslik, F. Vandin, B. J. Raphael, L. P. Kunju, D. R. Rhodes, K. J. Pienta, A. M. Chinnaiyan, S. A. Tomlins, *Nature* **487** (2012) 239–243.
16. H. Koga, Y. Nanjoh, K. Makimura, R. Tsuboi, *Med. Mycol.* **47** (2009) 640–647.
17. A. Siwach, P. K. Verma, *BMC Chem.* **15** (2021) 12
18. C. K. Stover, P. Warrener, D. R. VanDevanter, D. R. Sherman, T. M. Arain, M. H. Langhorne, S. W. Anderson, J. A. Towell, Y. Yuan, D. N. McMurray, B. N. Kreiswirth, C. E. Barry, W. R. Baker, *Nature* **405** (2000) 962–966.

19. H. C. Steel, G. R. Tintinger, R. Anderson, *Chem. Biol. Drug Des.* **72** (2008) 225–228.
20. M. B. Colović, D. Z. Krstić, T. D. Lazarević-Pašti, A. M. Bondžić, V. M. Vasić, *Curr. Neuropharmacol.* **11** (2013) 315–335.
21. A. G. Eliewi, Z. S. Al-Garawi, F. F. Al-Kazzaz, A. J. K. Atia, *J. Phys. Conf. Ser.* **1853** (2021) 12066
22. E. Tiligada, E. Zampeli, K. Sander, H. Stark, (2009) 1519–1532.
23. M. Sánchez-Moreno, F. Gómez-Contreras, P. Navarro, C. Marín, I. Ramírez-Macías, F. Olmo, A. M. Sanz, L. Campayo, C. Cano, M. J. R. Yunta, *J. Antimicrob. Chemother.* **67** (2012) 387–397.
24. P. N. Chopra, J. K. Sahu, *Curr. Drug Discov. Technol.* **17** (2020) 574–584.
25. T. G. Edwards, K. J. Koeller, U. Slomczynska, K. Fok, M. Helmus, J. K. Bashkin, C. Fisher, *Antiviral Res.* **91** (2011) 177–186.
26. J. A. Joule, K. Mills, *Heterocyclic Chemistry*, 5. izdanje, Wiley & Sons, West Sussex, Ujedinjeno Kraljevstvo, 2010.
27. M. Salahuddin, M. Shaharyar, A. Mazumder, *Arab. J. Chem.* **10** (2017) S157–S173.
28. C. D. Hadole, J. D. Rajput, R. S. Bendre, *Org. Chem. Curr. Res.* **07** (2018) 1000195
29. A. Radman Kastelic, R. Odžak, I. Pezdirc, K. Sović, T. Hrenar, A. Čipak Gašparović, M. Skočibušić, I. Primožič, *Molecules* **24** (2019) 14
30. R. Gralla, M. Lichinitser, S. Van der Vegt, H. Sleeboom, J. Mezger, C. Peschel, G. Tonini, R. Labianca, A. Macciocchi, M. Aapro, *Ann. Oncol.* **14** (2003) 1570–1577.
31. P. E. Iversen, H. Lund, *Acta Chem. Scand.* **20** (1966) 2649–2657.
32. M. Patanapongpibul, C. Zhang, G. Chen, S. Guo, Q. Zhang, S. Zheng, G. Wang, Q. H. Chen, *Bioorganic Med. Chem.* **26** (2018) 4751–4760.
33. E. Galeazzi, A. Guzmán, J. L. Nava, Y. Liu, M. L. Maddox, J. M. Muchowski, *J. Org. Chem.* **60** (1995) 1090–1092.
34. Y. Hou, S. Lu, G. Liu, *J. Org. Chem.* **78** (2013) 8386–8395.
35. J. M. Lázaro Martínez, P. N. Romasanta, A. K. Chattah, G. Y. Buldain, *J. Org. Chem.* **75** (2010) 3208–3213.
36. T. K. Kim, B. W. Lee, H. W. Lee, K. H. Chung, J. S. Kim, *Bull. Korean Chem. Soc.* **34** (2013) 1864–1866.
37. R. K. Sit, Z. Radić, V. Gerardi, L. Zhang, E. Garcia, M. Katalinić, G. Amitai, Z. Kovarik, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, P. Taylor, *J. Biol. Chem.* **286** (2011) 19422–19430.
38. R. K. Sit, V. V. Fokin, G. Amitai, K. B. Sharpless, P. Taylor, Z. Radić, *J. Med. Chem.* **57** (2014) 1378–1389.
39. C. D. Bedford, R. N. Harris, R. A. Howd, D. A. Goff, G. A. Koolpe, M. Petesch, I. Koplovitz, W. E. Sultan, H. A. Musallam, *J. Med. Chem.* **32** (1989) 504–516.
40. T. S. Ribeiro, A. Prates, S. R. Alves, J. J. Oliveira-Silva, C. A. S. Riehl, J. D. Figueroa-Villar, *J. Braz. Chem. Soc.* **23** (2012) 1216–1225.
41. D. F. Bushey, B. F. Johnson, J. Huang, *J. Org. Chem.* **50** (1985) 2091–2095.
42. K. M. Dawood, M. S. Fayed, M. M. Elkhalea, *Arkivoc* **2009** (2009) 324–341.
43. B. Raimer, T. Wartmann, P. G. Jones, T. Lindel, *European J. Org. Chem.* **2014** (2014)

- 5509–5520.
44. L. Jiang, H. Wang, W. Mu, Z. Ji, P. Cao, *Chinese J. Chem.* **29** (2011) 539–543.
 45. N. Ferri, S. Cazzaniga, L. Mazzarella, G. Curigliano, G. Lucchini, D. Zerla, R. Gandolfi, G. Facchetti, M. Pellizzoni, I. Rimoldi, *Bioorg. Med. Chem.* **21** (2013) 2379–2386.
 46. T. Furuta, M. Mochizuki, M. Ito, T. Takahashi, T. Suzuki, T. Kan, *Org. Lett.* **10** (2008) 4847–4850.
 47. R. Odžak, M. Skočibušić, A. Maravić, *Bioorg. Med. Chem.* **21** (2013) 7499–7506.
 48. M. Skočibušić, R. Odžak, A. Ramić, T. Smolić, T. Hrenar, I. Primožič, *Molecules* **23** (2018) 1–13.
 49. D. Crnčević, L. Krce, L. Mastelić, A. Maravić, B. Soldo, I. Aviani, I. Primožič, R. Odžak, M. Šprung, *Bioorg. Chem.* **112** (2021) 104938
 50. L. Bazina, A. Maravić, L. Krce, B. Soldo, R. Odžak, V. B. Popović, I. Aviani, I. Primožič, M. Šprung, *Eur. J. Med. Chem.* **163** (2019) 626–635.
 51. D. Malinak, R. Dolezal, J. Marek, S. Salajkova, O. Soukup, M. Vejsova, J. Korabecny, J. Honegr, M. Penhaker, K. Musilek, K. Kuca, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **24** (2014) 5238–5241.
 52. M. C. Pismataro, N. A. Horenstein, C. Stokes, M. Quadri, M. De Amici, R. L. Papke, C. Dallanoce, *Eur. J. Med. Chem.* **205** (2020) 112669
 53. H. Shao, D. W. Foley, S. Huang, A. Y. Abbas, F. Lam, P. Gershkovich, T. D. Bradshaw, C. Pepper, P. M. Fischer, S. Wang, *Eur. J. Med. Chem.* **214** (2021) 113244
 54. B. Somanadhan, W. K. Loke, M. K. Sim, M. L. Go, *Bioorg. Med. Chem.* **10** (2002) 207–213.
 55. R. Plate, M. J. M. Plaum, T. de Boer, J. S. Andrews, *Bioorg. Med. Chem.* **4** (1996) 239–245.
 56. K. G. Ramawat, J. M. Mérillon, *Natural Products: Phytochemistry, Botany and Metabolism of Alkaloids, Phenolics and Terpenes*, Springer, Heidelberg, Njemačka, 2013.
 57. S. Toovey, *Travel Med. Infect. Dis.* **2** (2004) 109–110.
 58. K. C. Bharadwaj, T. Gupta, R. M. Singh, *Alkaloid Group of Cinchona Officinalis : Structural, Synthetic, and Medicinal Aspects*, poglavlje u knjizi: A. Tewari, S. Tiwari (ur), *Synthesis of Medicinal Agents from Plants*, Elsevier Ltd, Amsterdam, Nizozemska, 2018, 205-227.
 59. R. Pappo, D. S. Allen, W. S. Johnson, R. U. Lemieux, *J. Org. Chem.* **21** (1956) 478–479.
 60. J. Frackenpohl, H. M. R. Hoffmann, *J. Org. Chem.* **65** (2000) 3982–3996.
 61. X. Wang, Y. Zeng, L. Sheng, P. Larson, X. Liu, X. Zou, S. Wang, K. Guo, C. Ma, G. Zhang, H. Cui, D. M. Ferguson, Y. Li, J. Zhang, C. C. Aldrich, *J. Med. Chem.* **62** (2019) 2305–2332.
 62. M. Katalinić, A. Zandona, A. Ramić, T. Zorbaz, I. Primožič, Z. Kovarik, *Molecules* **22** (2017) 7
 63. R. C. Gupta, *Handbook of Toxicology of Chemical Warfare Agents*, 3. izdanje,

- Elsevier Ltd, London, Ujedinjeno Kraljevstvo, 2020.
64. M. Skočibušić, R. Odžak, Z. Štefanić, I. Križić, L. Krišto, O. Jović, T. Hrenar, I. Primožič, D. Jurašin, *Colloids Surf.* **140** (2016) 548–559.
65. A. Lucić, B. Radić, M. Peraica, M. Mesić, I. Primožič, Z. Binenfeld, *Arch. Toxicol.* **71** (1997) 467–470.
66. L. Takacs, *Chem. Soc. Rev.* **42** (2013) 7649–7659.
67. P. A. Julien, I. Malvestiti, T. Friščić, *Beilstein J. Org. Chem.* **13** (2017) 2160–2168.
- 68.a) https://app.dimensions.ai/analytics/publication/overview/timeline?search_mode=content&search_text=mechanochemistry&search_type=kws&search_field=full_search (preuzeto 15. listopada 2022.)
- b) https://app.dimensions.ai/analytics/publication/overview/timeline?search_mode=content&search_text=microwave%20synthesis&search_type=kws&search_field=full_search (preuzeto 15. listopada 2022.)
69. V. Štrukil, D. Margetić, M. D. Igrc, M. Eckert-Maksić, T. Friščić, *Chem. Commun.* **48** (2012) 9705–9707.
70. Y. X. Shi, K. Xu, J. K. Clegg, R. Ganguly, H. Hirao, T. Friščić, F. García, *Angew. Chem. Int. Ed.* **55** (2016) 12736–12740.
71. R. B. N. Baig, R. S. Varma, *Chem. Soc. Rev.* **41** (2012) 1559–1584.
72. C. Jiménez-González, D. J. C. Constable, C. S. Ponder, *Chem. Soc. Rev.* **41** (2012) 1485–1498.
73. T. Friščić, W. Jones, *Cryst. Growth Des.* **9** (2009) 1621–1637.
74. V. Štrukil, I. Sajko, *Chem. Commun.* **53** (2017) 9101–9104.
75. S. L. James, C. J. Adams, C. Bolm, D. Braga, P. Collier, T. Friščić, F. Grepioni, K. D. M. Harris, G. Hyett, W. Jones, A. Krebs, J. Mack, L. Maini, A. G. Orpen, I. P. Parkin, W. C. Shearouse, J. W. Steed, D. C. Waddell, *Chem. Soc. Rev.* **41** (2012) 413–447.
76. E. Colacino, V. Isoni, D. Crawford, F. García, *Trends Chem.* **3** (2021) 335–339.
77. B. Szczeńsiak, J. Choma, M. Jaroniec, *Mater. Adv.* **2** (2021) 2510–2523.
78. D. Gašo-Sokač, M. Katalinić, Z. Kovarik, V. Bušić, S. Kovač, *Chem. Biol. Interact.* **187** (2010) 234–237.
79. V. Bušić, D. Gašo-Sokač, S. Kovač, *Croat. Chem. Acta* **86** (2013) 331–334.
80. M. Baláž, Z. Kudličková, M. Vilková, J. Imrich, L. Balážová, N. Daneu, *Molecules* **24** (2019) 18
81. R. Gedye, F. Smith, K. Westaway, H. Ali, L. Baldisera, L. Laberge, J. Rousell, *Tetrahedron Lett.* **27** (1986) 279–282.
82. A. Loupy, A. Petit, J. Hamelin, F. Texier-Boullet, P. Jacquault, D. Mathé, *Synthesis* **5** (1998) 1213–1234.
83. R. S. Varma, K. P. Naicker, D. Kumar, R. Dahiya, P. J. Liesen, *J. Microw. Power Electromagn. Energy* **34** (1999) 113–123.
84. C. R. Strauss, *Angew. Chem. Int. Ed.* **41** (2002) 3589–3591.
85. J. S. Schanche, *Mol. Divers.* **7** (2003) 291–298.
86. X.-J. Zhang, S. F. Ye, Y. Zhang, H. Y. Meng, M. Q. Zhang, W. L. Gao, Q. D. You, *Synth. Commun.* **42** (2012) 2952–2958.

87. J. Wojnarowicz, T. Chudoba, W. Lojkowski, *Nanomaterials* **10** (2020) 6
88. A. Kumar, Y. Kuang, Z. Liang, X. Sun, *Mater. Today Nano* **11** (2020) 100076
89. T. A. Saleh, Principles and Advantages of Microwave-Assisted Methods for the Synthesis of Nanomaterials for Water Purification, 1. izdanje, IGI Global, Hershey, SAD, 2017, 40–57.
90. G. L. Kad, M. Bhandari, J. Kaur, R. Rathee, J. Singh, *Green Chem.* **3** (2001) 275–277.
91. T. Erdogan, F. O. Erdogan, *Lett. Org. Chem.* **15** (2018) 99–110.
92. D. Gašo-Sokač, V. Bušić, M. Cetina, M. Jukić, *Molecules* **19** (2014) 7610–7620.
93. V. Bušić, H. Pavlović, S. Roca, D. Vikić-Topić, D. Gašo-Sokač, *Croat. Chem. Acta* **90** (2017) 425–433.
94. G. Koopmanschap, E. Ruijter, R. V. Orru, *Beilstein J. Org. Chem.* **10** (2014) 544–598.
95. A. Dömling, I. Ugi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **39** (2000) 3168–3210.
96. A. Madej, D. Paprocki, D. Koszelewski, A. Żądło-Dobrowolska, A. Brzozowska, P. Walde, R. Ostaszewski, *RSC Adv.* **7** (2017) 33344–33354.
97. T. Zhao, A. Boltjes, E. Herdtweck, A. Dömling, *Org. Lett.* **15** (2013) 639–641.
98. A. Zidan, M. Cordier, A. M. El-Naggat, N. E. A. Abd El-Sattar, M. A. Hassan, A. K. Khalil, L. El Kaïm, *Org. Lett.* **20** (2018) 2568–2571.
99. R. O. Rocha, M. O. Rodrigues, B. A. D. Neto, *ACS Omega* **5** (2020) 972–979.
90. L. El Kaïm, M. Gizolme, L. Grimaud, J. Oble, *J. Org. Chem.* **72** (2007) 4169–4180.
101. H. G. O. Alvim, E. N. da Silva Júnior, B. A. D. Neto, *RSC Adv.* **4** (2014) 54282–54299.
102. M. K. Sinha, K. Khoury, E. Herdtweck, A. Dömling, *Org. Biomol. Chem.* **11** (2013) 4792–4727.
103. N. Chéron, R. Ramozzi, L. El Kaïm, L. Grimaud, P. Fleurat-Lessard, *J. Phys. Chem. A* **117** (2013) 8035–8042.
104. L. Reguera, D. G. Rivera, *Chem. Rev.* **119** (2019) 9836–9860.
105. Q. Wang, D. X. Wang, M. X. Wang, J. Zhu, *Acc. Chem. Res.* **51** (2018) 1290–1300.
106. J. Zhang, P. Yu, S. Y. Li, H. Sun, S. H. Xiang, J. Wang, K. N. Houk, B. Tan, *Science* **361** (2018) 6407
107. M. A. El-Remaily, A. Soliman, O. Elhady, *ACS Omega* **5** (2020) 6194–6198.
108. M. Thangaraj, R. M. Gengan, B. Ranjan, R. Muthusamy, *J. Photochem. Photobiol. B Biol.* **178** (2018) 287–295.
109. A. Basso, L. Banfi, G. Guanti, R. Riva, A. Riu, *Tetrahedron Lett.* **45** (2004) 6109–6111.
100. Z. Wei, Y. Q. Liu, Y. A. Wang, W. H. Li, X. B. Zhou, J. Zhao, C. Q. Huang, X. Z. Li, J. Liu, Z. B. Zheng, S. Li, *Toxicol. Lett.* **246** (2016) 1–6.
111. Z. Wei, Y. Q. Liu, X. B. Zhou, Y. Luo, C. Q. Huang, Y. A. Wang, Z. B. Zheng, S. Li, *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **24** (2014) 5743–5748.
112. N. Maraković, A. Knežević, V. Vinković, Z. Kovarik, G. Šinko, *Chem. Biol. Interact.* **259** (2016) 122–132.
113. Z. Kovarik, N. Maček, R.K. Sit, Z. Radić, V. V. Fokin, K. Barry Sharpless, P. Taylor, *Chem. Biol. Interact.* **203** (2013) 77–80.
114. E. Díez-Barra, A. de la Hoz, A. Sánchez-Migallón, J. Tejada, *Synth. Commun.* **23**

- (1993) 1783–1786.
115. S. Khabnadideh, Z. Rezaei, A. Khalafi-Nezhad, R. Bahrinajafi, R. Mohamadi, A.A. Farrokhrooz, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **13** (2003) 2863–2865.
116. J. Michael, B. Smith, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 6. izdanje, Wiley-InterScience, New York, SAD, 2007.
117. G. Holan, E. L. Samuel, B. C. Ennis, R. W. Hinde, *J. Chem. Soc. C Org.* (1967) 20-25.
118. C. K. McGill, A. Rappa, Advances in the Chichibabin Reaction, poglavlje u knjizi: A. Katritzky (ur), Advances in Heterocyclic Chemistry, 1. izdanje, Vol. 44, Academic Press, San Diego, SAD 1988, 1-79.
119. D. Setamdideh, B. Zeynizadeh, *Z. Naturforsch.* **61** (2006) 1275–1281.
110. M. J. D'Souza, D. N. Kevill, T. W. Bentley, A.C. Devaney, *J. Org. Chem.* **60** (1995) 1632–1637.
121. J. M. Saya, R. Berabez, P. Broersen, I. Schuringa, A. Kruithof, R. V. A. Orru, E. Ruijter, *Org. Lett.* **20** (2018) 3988–3991.
122. S. Marcaccini, T. Torroba, *Nat. Protoc.* **2** (2007) 632–639.
123. M. Stucchi, S. Cairati, R. Cetin-Atalay, M. S. Christodoulou, G. Grazioso, G. Pescitelli, A. Silvani, D. C. Yildirim, G. Lesma, *Org. Biomol. Chem.* **13** (2015) 4993–5005.
124. E. M. M. Abdelraheem, K. Kurpiewska, J. Kalinowska-Thüscik, A. Dömling, *J. Org. Chem.* **81** (2016) 8789–8795.
125. E. Pretsch, T. Clerc, J. Seibl, W. Simon, Tablica za određivanje strukture organskih spojeva spektroskopskim metodama, SKTH / Kemija u industriji, Zagreb, 1982.
126. A. Schouten, J. A. Kanters, J. Kroon, R. Plate, J. Kelder, *Acta Crystallogr. Sect. C Cryst. Struct. Commun.* **50** (1994) 128–129.

§ 8. ŽIVOTOPIS

Ime i prezime: **Zlatan Spahić**

Datum i mjesto rođenja: 09. 03. 1991., Slavonski Brod

e-mail adresa: zlatan.spahic1@gmail.com

Obrazovanje

- 2018. – 2022. Posljediplomski sveučilišni studij Kemija, Prirodoslovno-matematički fakultet, Kemijski odsjek, Zagreb
- 2013. – 2015. mag. chem. Prirodoslovno-matematički fakultet, Kemijski odsjek, Zagreb. Naziv diplomskog rada: Sinteza i fotokemija dipeptida 3-(*N*-ftalimido)-1-adamantankarboksilne kiseline i alanina. Mentor: dr. sc. Nikola Basarić
- 2009. – 2013. univ. bacc. chem. Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Kemijski odsjek, Osijek. Naziv završnog rada: Piridin i piridon. Mentorica: doc. dr. sc. Nela Malatesti

Radno iskustvo

- 2018. – 2022. Asistent-doktorand, Zavod za organsku kemiju, Kemijski odsjek, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu u sklopu „Projekta razvoja karijera mladih istraživača - izobrazba novih doktora znanosti“ (DOK-01-2018-9357) Hrvatske zaklade za znanost.

Dodatno usavršavanje

- Sudjelovanje na 44. izdanju “A. CORBELLA” ljetne škole organske sinteze (ISOS 2019) održane u Gargnanu.

Popis publikacija

1. Spahić, Zlatan; Hrenar, Tomica; Primožič, Ines, Polytopal Rearrangement Governing Stereochemistry of Bicyclic Oxime Ether Synthesis, *International Journal of Molecular Sciences* **23** (2022) 12331. doi:10.3390/ijms232012331

Sudjelovanje na projektima

1. „Aktivnošću i in silico usmjeren dizajn malih bioaktivnih molekula“, Hrvatska zaklada za znanost IP-2016-06-3775, voditelj prof. dr. sc. Tomica Hrenar, suradnik/doktorand na projektu od 2017. – 2021. godine

Priopćenja na znanstvenim skupovima

1. Spahić, Zlatan; Sohora, Margareta; Basarić, Nikola; Mlinarić-Majerski, Kata; Memory of chirality in photocyclization of alanine derivatives of adamantylphthalimide, 24. hrvatski skup kemičara i kemijskih inženjera (HSKIKI) 21. – 24. 04. 2015., Knjiga sažetaka, str 116. (poster)
2. Spahić, Zlatan; Kolman, Robert Junior; Hrenar, Tomica; Primožič, Ines; Priprava mono i disupstituiranih derivata imidazola i benzimidazola, 4. simpozij studenata doktorskih studija PMF-a, Zagreb, 20. 02. 2020. str 132. (poster)
3. Spahić, Zlatan; Hrenar, Tomica; Primožič, Ines; Synthesis and characterization of novel oxime antidotes for organophosphorus poisoning, 5. simpozij studenata doktorskih studija PMF-a, Zagreb, 24. – 25. 05. 2021. str 388. (poster)
4. Spahić, Zlatan; Martinko, Alen; Hrenar, Tomica; Primožič, Ines; Synthesis and characterization of novel hibride carbamates // Skup: 27. hrvatski skup kemičara i kemijskih inženjera s međunarodnim sudjelovanjem: Knjiga sažetaka / Marković, Dean ; Meštrović, Ernest ; Namjesnik, Danijel ; Tomašić, Vesna (ur.). Zagreb: Croatian Chemical Society Veli Lošinj, 05. – 08. 10. 2021. str. 270. (poster)
5. Sović, Karlo; Spahić, Zlatan; Primožič, Ines; Hrenar, Tomica; Conformational analysis of 1N,3N-substituted imidazole 2-aldoximes // 27. hrvatski skup kemičara i kemijskih inženjera : Knjiga sažetaka / Marković, Dean ; Meštrović, Ernest ; Namjesnik, Danijel ; Tomašić, Vesna (ur.). Zagreb: Croatian Chemical Society, 2021. str. 138. (poster)
6. Spahić, Zlatan; Hrenar, Tomica; Primožič, Ines; Mechanochemical synthesis of *O*-substituted quinuclidin-3-one oxime, 6. simpozij studenata doktorskih studija PMF-a, Zagreb, 23. – 24. 04. 2022. str. 166. (mikro usmeno izlaganje i poster)
7. Kolić, Dora; Lulić, Ana-Marija; Spahić, Zlatan; Primožič, Ines; Katalinić, Maja; Kovarik, Zrinka; Characterization of novel imidazolium oximes as selective reactivators of nerve agent-inhibited butyrylcholinesterase, 17th International Symposium on Cholinergic Mechanisms (ISCM2022) - Programme and Abstracts / Kovarik, Zrinka ; Primožič, Ines (ur.). Zagreb: Institute for Medical Research and Occupational Health, 08. – 12. 05. 2022. str. 62. (poster)

Neposredna voditeljstva ocjenskih radova

1. Nikolić, Anđelo Priprava aromatskih heterocikličkih oksima, 2019., diplomski rad, Prirodoslovno-matematički fakultet, Zagreb
2. Kolman, Robert Junior, Priprava 1,2-disupstituiranih imidazola i benzimidazola, 2019., diplomski rad, Prirodoslovno-matematički fakultet, Zagreb
3. Alen Martinko, Priprava novih karbamata imidazol-2-aldoksima, 2021., diplomski rad, Prirodoslovno-matematički fakultet, Zagreb

Dodatne aktivnosti – popularizacija znanosti

- Sudjelovanje u manifestacijama 7. i 8. otvoreni dan kemije 2014. i 2015. godine.
- Sudjelovanje na „Smotri sveučilišta u Zagrebu“ 2019. godine.
- Sudjelovanje u manifestacijama Dan i noć na PMF-u 2019., 2021. i 2022. godine.